



PCT

特許条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|--|-----------|--|
| <p>(51) 国際特許分類6 C07K 14/47, C12N 15/12, C07K 16/18, C12P 21/08, A61K 38/17</p> | <p>AI</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO99/33873</p> <p>(43) 国際公開日 1999年7月8日(08.07.99)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05952</p> <p>(22) 国際出願日 1998年12月25日(25.12.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/358811 1997年12月26日(26.12.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 福島大吉(FUKUSHIMA, Daikichi)(JP/JP) 柴山史朗(SHIBAYAMA, Shiro)(JP/JP) 多田秀明(TADA, Hideaki)(JP/JP) 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihi et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p> | | <p>(81) 指定国 JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> |
| <p>(54)Title: NOVEL POLYPEPTIDES, cDNAs ENCODING THE SAME AND UTILIZATION THEREOF</p> <p>(54)発明の名称 新規なポリペプチド、そのポリペプチドをコードするcDNA、およびその用途</p> <p>(57) Abstract Novel polypeptides produced by a human adult brain tissue, a cell line derived therefrom, a cell line derived from human bone marrow and a human umbilical cord venous endothelial cell line; a process for producing these polypeptides; cDNAs encoding the polypeptides; fragments hybridizable selectively with the cDNA sequences; replication or expression plasmids having the cDNAs integrated thereinto; host cells transformed by the plasmids; antibodies against the above polypeptides; and medicinal compositions containing the peptides or the antibodies.</p> | | |

(57)要約

ヒト成人の臍組織および脳組織由来の細胞株、ヒト骨髓由来の細胞株、およびヒト臍帯静脈内皮細胞株が産生している新規なポリペプチド及びその製造法、そのポリペプチドをコードするcDNA、そのcDNA配列に選択的にハイブリダイズするフラグメント、そのcDNAを組み込まれた複製または発現プラスミド、そのプラスミドで形質転換された宿主細胞、そのポリペプチドの抗体、そのペプチドまたは抗体を含有する薬学的組成物。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | |
|-----------------|------------|-------------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦 | ES スペイン | LI リヒテンシュタイン | SG シンガポール |
| AL アルバニア | FI フィンランド | LK スリ・ランカ | SI スロヴェニア |
| AM アルメニア | FR フランス | LR リベリア | SK スロヴァキア |
| AT オーストリア | GA ガボン | LS レソト | SL シェラ・レオネ |
| AU オーストラリア | GB 英国 | LT リトアニア | SN セネガル |
| AZ アゼルバイジャン | GD グレナダ | LU ルクセンブルグ | SZ スワジランド |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE グルジア | LV ラトヴィア | TD チャード |
| BB バルバドス | GH ガーナ | MC モナコ | TG トーゴ |
| BE ベルギー | GM ガンビア | MD モルドヴァ | TJ タジキスタン |
| BF ブルキナ・ファソ | GN ギニア | MG マダガスカル | TM トルクメニスタン |
| BG ブルガリア | GW ギニア・ビサウ | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR トルコ |
| BJ ベナン | GR ギリシャ | 共和国 | TT トリニダード・トバゴ |
| BR ブラジル | HR クロアチア | マリ | UA ウクライナ |
| BY ベラルーシ | HU ハンガリー | ML モンゴル | UG ウガンダ |
| CA カナダ | ID インドネシア | MR モーリタニア | US 米国 |
| CF 中央アフリカ | IE アイルランド | MW マラウイ | UZ ウズベキスタン |
| CG コンゴ | IL イスラエル | MX メキシコ | VN ヴィエトナム |
| CH スイス | IN インド | NE ニジェール | YU ユーゴスラビア |
| CI コートジボアール | IS アイスランド | NL オランダ | ZA 南アフリカ共和国 |
| CM カメルーン | IT イタリア | NO ノールウェー | ZW ジンバブエ |
| CN 中国 | JP 日本 | NZ ニュー・ジーランド | |
| CU キューバ | KE ケニア | PL ポーランド | |
| CY キプロス | KG キルギスタン | PT ポルトガル | |
| CZ チェッコ | KP 北朝鮮 | RO ルーマニア | |
| DE ドイツ | KR 韓国 | RU ロシア | |
| DK デンマーク | KZ カザフスタン | SD スーダン | |
| EE エストニア | LC セントルシア | SE スウェーデン | |

明 細 書

新規なポリペプチド、そのポリペプチドをコードする cDNA、
およびその用途

5

技術分野

本発明は、新規なポリペプチド、その製造方法、そのポリペプチドをコードする cDNA、その cDNA からなるベクター、そのベクターで形質転換された宿主細胞、そのポリペプチドの抗体、およびそのペプチドまたは抗体
10 を含有する薬学的組成物に関する。

背景技術

従来、ある特定のポリペプチドまたはそれをコードする cDNA を得ようとする場合、組織や細胞培養液中に目的とする生物活性を確認し、次いでポリペプチドの単離精製を経て、遺伝子をクローニングするという方法、ある
15 いはその生物活性を指標として遺伝子を発現クローニングする方法が一般的に用いられてきた。しかし、生体内生理活性ポリペプチドは、多様な生物活性を有している場合が多いので、あるひとつの活性を指標にして遺伝子をクローニングした結果、それが既知のポリペプチドと同一であることが後にな
20 って判明するという事例が増えている。また、微量しか産生されなかったり、特別な生理的条件でのみ発現する因子も多く、そのことが単離、精製および生物活性の確認を困難なものとしている。

近年、cDNA の作製技術やシーケンス技術は急速に発展し、大量の cDNA のシーケンスを迅速に行なうことができるようになった。そこで
25 これらの技術を利用して、様々な細胞や組織から cDNA ライブラリーを作製し、ランダムに cDNA をクローニングして塩基配列を決定し、新規なポリペプチドをコードする遺伝子を単離する方法が発展している。この方法は、生化学的、遺伝学的な解析を一切必要とせずに遺伝子をクローニングし、そ

の塩基配列の情報を得ることができるという特徴を有しているが、目的とする遺伝子の発見は偶発的要素が大きい。

本発明者らは、これまで造血系や免疫系で働く増殖分化因子の遺伝子のクローニングを研究してきた。そして、増殖分化因子（例えば、各種サイトカイン等）のような分泌蛋白質やそのレセプターのような膜蛋白質（以下、これらをまとめて分泌蛋白質等と呼ぶ。）の大部分がそのN末端にシグナルペプチドと呼ばれる配列を有していることに着目して、シグナルペプチドをコードする遺伝子を効率的かつ選択的にクローニングする方法を鋭意検討した。その結果、動物細胞を用いて、シグナルペプチドをコードするcDNAを簡単に選抜できる方法（シグナルシークエンストラップ（SST）法）を見出した（特開平 6-315380 号参照）。さらに同じ概念のもとに、酵母を用いてさらに効率よく簡便にシグナルペプチドをコードする遺伝子を単離する方法（酵母SST法）も開発された（米国特許 No. 5, 536, 637 参照）。

15

発明の開示

本発明者らは、治療、診断、あるいは研究上有益な新規な因子（ポリペプチド）、特に分泌シグナルを有する分泌蛋白質および膜蛋白質に着目してそれを見出すべく、鋭意検討を行なった。

その結果、前記の方法を用いて、多種多様な分泌蛋白および膜蛋白を産生していると予想される細胞株および組織、例えばヒト成人の脳組織および脳組織由来の細胞株、ヒト骨髄由来の細胞株、およびヒト胎児肝臓が産生している新規な分泌蛋白質あるいは膜蛋白質、およびそれをコードするcDNAを見出すことに成功し、本発明を完成した。

本発明が提供するcDNA配列は、クローンOM007およびOMB096として同定され、上記酵母SST法によりヒト成人脳組織から作製したcDNAライブラリーより単離された。クローンOM007およびOMB096は分泌蛋白質（ここではそれぞれOM007およびOMB096蛋白として表される）をコードする完全なcDNA配列を含む全長鎖cDNAで

ある。

核酸配列データベースに登録されている既知の核酸配列に対して BLASTN および FASTA により、またアミノ酸配列データベースに登録されている既知のポリペプチドのアミノ酸配列に対して BLASTX、BLASTP および FASTA により検索した結果、本発明のポリペプチド OM007、OMB096 およびそれぞれをコードする核酸配列と一致する配列はなかった。このことから、本発明のポリペプチドは、新規な分泌蛋白質であることが判明した。

本発明が提供する cDNA 配列は、クローン OAF0038-Leu および OAF038-Pro として同定され、上記酵母 SST 法により成人のヒト骨髄由来の細胞株 (HAS303) から作製した cDNA ライブラリーより単離された。クローン OAF0038-Leu および OAF038-Pro は膜蛋白質 (ここでは OAF0038-Leu および OAF038-Pro 蛋白として表される) をコードする完全な cDNA 配列を含む全長鎖 cDNA である。

核酸配列データベースに登録されている既知の核酸配列に対して BLASTN および FASTA により、またアミノ酸配列データベースに登録されている既知のポリペプチドのアミノ酸配列に対して BLASTX、BLASTP および FASTA により検索した結果、本発明のポリペプチド OAF0038-Leu、OAF038-Pro およびそれぞれをコードする核酸配列と一致する配列はなかった。このことから、本発明のポリペプチドは、新規の膜蛋白質であることが判明した。

本発明が提供する cDNA 配列は、クローン OR087H として同定され、上記酵母 SST 法によりヒト胎児肝臓から作製した cDNA ライブラリーより単離された。クローン OR087H は分泌蛋白質 (ここでは OR087H 蛋白として表される) をコードする完全な cDNA 配列を含む全長鎖 cDNA である。

核酸配列データベースに登録されている既知の核酸配列に対して BLASTN および FASTA により、またアミノ酸配列データベースに登録されている既知の

ポリペプチドのアミノ酸配列に対して BLASTX、BLASTP および FASTA により検索した結果、本発明のポリペプチドOR087Hおよびそれをコードする核酸配列と一致する配列はなかった。このことから、本発明のポリペプチドは、新規な分泌蛋白質であることが判明した。

- 5 本発明が提供する cDNA 配列は、クローンOA004-FGおよびOA004-LDとして同定され、上記酵母SST法によりヒトグリア芽腫細胞株T98Gから作製したcDNAライブラリーより単離された。クローンOA004-FGおよびOA004-LDは膜蛋白質（ここではOA004-FGおよびOA004-LD蛋白として表される）をコードする完全な
- 10 cDNA配列を含む全長鎖cDNAである。

- 核酸配列データベースに登録されている既知の核酸配列に対して BLASTN および FASTA により、またアミノ酸配列データベースに登録されている既知のポリペプチドのアミノ酸配列に対して BLASTX、BLASTP および FASTA により検索した結果、本発明のポリペプチドOA004-FGおよびOA004-LD
- 15 LDおよびそれぞれをコードする核酸配列と一致する配列はなかった。このことから、本発明のポリペプチドは、新規な膜蛋白質であることが判明した。

すなわち、本発明は

- (1) 配列番号1、4、7、10、13、16または19で示されるアミノ酸配列からなるポリペプチド、
- 20 (2) 前記(1)に記載したポリペプチドをコードするcDNA、
- (3) 配列番号2、5、8、11、14、17または20で示される塩基配列を有するcDNA、
- (4) 配列番号3、6、9、12、15、18または21で示される塩基配列を有するcDNAに関する。

25

発明の詳細な説明

本発明は、実質的に純粋な形である配列番号1、4、7、10、13、16または19で示されるアミノ酸配列からなるポリペプチド、そのホモロー

グ、その配列のフラグメントおよびそのホモログに関する。

本発明はさらにそれらのポリペプチドをコードするcDNAに関する。より具体的には、配列番号2、5、8、11、14、17または20で示される塩基配列を有するcDNA、および配列番号2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20または21で示される塩基配列に
5 選択的にハイブリダイズするフラグメントを有するcDNAに関する。ハイブリダイズするcDNAには、上記配列の相補配列も含まれる。ハイブリダイズの条件は、ストリンジェントであることが望ましい。

実質的に純粋な形である配列番号1、4、7、10、13、16または19で示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドとは、一般に、生産時のポリペプチドの90%以上、例えば、95、98または99%が配列番号1、4、7、10、13、16または19で示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドであることを意味する。
10

配列番号1、4、7、10、13、16または19で示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドのホモログとは、一般に少なくとも20個、好ましくは少なくとも30個、例えば40、60または100個の連続したアミノ酸領域で、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80または90%、より好ましくは95%以上相同性であるものであり、そのようなホモログは、以後本発明のポリペプチドとして記載される。
15

さらに、配列番号1、4、7、10、13、16または19で示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドのフラグメント、またはそれらのホモログのフラグメントとは、少なくとも10アミノ酸、好ましくは少なくとも15アミノ酸、例えば20、25、30、40、50または60アミノ酸部分を意味する。
20

配列番号2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20または21で示される塩基配列を有するcDNAに選択的にハイブリダイズするcDNAとは、一般に、少なくとも20個、好ましくは少なくとも30個、例えば40、60または100個の連続した塩基配列領域で、少な
25

くとも70%、好ましくは少なくとも80または90%、より好ましくは95%以上相同性であるものであり、そのようなcDNAは、以後本発明のcDNAとして記載される。

5 配列番号2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20または21で示される塩基配列を有するcDNAのフラグメントとは、少なくとも10塩基、好ましくは少なくとも15塩基、例えば20、25、30または40塩基部分を意味し、そのようなフラグメントも本発明のcDNAに含まれる。

さらに、本発明には、本発明のcDNAからなる複製または発現ベクター
10 が含まれる。ベクターとしては、例えば、ori領域と、必要により上記cDNAの発現のためのプロモーター、プロモーターの制御因子などからなるプラスミド、ウィルスまたはファージベクターが挙げられる。ベクターはひとつまたはそれ以上の選択的マーカー遺伝子、例えばアンピシリン耐性遺伝子を含んでいてもよい。ベクターは、イン・ビトロ (in vitro) において、
15 例えばcDNAに対応するRNAの製造、宿主細胞の形質転換に用いることができる。

さらに、本発明には、配列番号2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20または21で示される塩基配列、またはそれらのオープンリーディングフレームを有するcDNAを含む本発明のcDNA
20 を複製または発現させるためのベクターで形質転換された宿主細胞も含まれる。細胞としては、例えば細菌、酵母、昆虫細胞または哺乳動物細胞が挙げられる。

さらに、本発明には、本発明のポリペプチドを発現させるための条件下で、本発明の宿主細胞を培養することからなる本発明のポリペプチドの製造方法
25 も含まれる。培養は、本発明のポリペプチドが発現し、宿主細胞より製造される条件下で行なわれることが好ましい。

本発明のcDNAは、上記のようなベクターのアンチセンス領域に挿入することでアンチセンスRNAを製造することもできる。このようなアンチセ

ンスRNAは、細胞中の本発明のポリペプチドのレベルを制御することに用いることもできる。

本発明は、本発明におけるポリペプチドのモノクローナルまたはポリクローナル抗体も含む。さらに本発明におけるポリペプチドのモノクローナルまたはポリクローナル抗体の製造方法も含む。モノクローナル抗体は、本発明のポリペプチドまたは、その断片を抗原として用い、通常のハイブリドーマの技術により製造することができる。ポリクローナル抗体は、宿主動物（例えば、ラットやウサギ等）に本発明のポリペプチドを接種し、免疫血清を回収する、通常の方法により製造することができる。

10 本発明には、本発明のポリペプチド、その抗体と薬学的に許容される賦形剤および／または担体を含有する薬学的組成物も含まれる。

（１）の本発明のポリペプチドとしては、配列番号１、４、７、１０、１３、１６または１９で示されたアミノ酸配列を有するもの以外に、その一部が欠損したもの（例えば、配列番号１中、生物活性の発現に必須な部分だけからなるポリペプチド等）、その一部が他のアミノ酸と置換したもの（例えば、物性の類似したアミノ酸に置換したもの）、およびその一部に他のアミノ酸が付加または挿入されたものも含まれる。

よく知られているように、ひとつのアミノ酸をコードするコドンは１～６種類（例えば、Metは１種類、Leuは６種類）知られている。従って、
20 ポリペプチドのアミノ酸配列を変えることなくcDNAの塩基配列を変えることができる。

（２）で特定される本発明のcDNAには、（１）の配列番号１、４、７、１０、１３、１６または１９で示されるポリペプチドをコードするすべての塩基配列群が含まれる。塩基配列を変えることによって、ポリペプチドの生産性が向上することがある。

（３）の配列番号２、５、８、１１、１４、１７および２０で特定されるcDNAは、（２）で示されるcDNAの一態様であり、天然型配列を表わす。

(4) の配列番号 3、6、9、12、15、18 および 21 で示される cDNA は、(3) で特定される cDNA に天然の非翻訳部分を加えた配列を示す。

5 配列番号 3、6、9、12、15、18 または 21 で示される塩基配列を有する cDNA の作製は、以下の方法に従って行なわれる。

はじめに酵母 SST 法 (米国特許 No. 5,536,637 に記載) の概要について説明する。

10 サッカロミセス・セレビシェ (*Saccharomyces cerevisiae*) などの酵母がショ糖またはラフィノースをエネルギー源や炭素源として利用するためにはインベルターゼを培地中に分泌しなければならない (インベルターゼはラフィノースをショ糖とメリビオースに、ショ糖をフルクトースとグルコースに分解する酵素である。)。また数多くの既知の哺乳類のシグナルペプチドは酵母のインベルターゼを分泌させうることが知られている。これらの知見から、酵母のインベルターゼの分泌を可能にする新規のシグナルペプチドを哺乳類の cDNA ライブラリーからラフィノース培地上での酵母の生育を指標にスクリーニングする方法として本方法は開発された。

まず、翻訳開始点 ATG を削除した非分泌型のインベルターゼ遺伝子 SUC2 (GENBANK accession No. V01311) を酵母の発現ベクターに組み込んで酵母 SST 用ベクター pSUC2 を作製した。発現ベクターには、AAH5 20 プラスミド (Gammerer, Methods in Enzymol. 101,192-201,1983) 由来の発現用プロモーター (ADH プロモーター) およびターミネーター (ADH ターミネーター) が組み込まれ、酵母複製起点としては $2\mu ori$ 、酵母選択マーカーには TRP1、大腸菌複製起点としては ColEI ori 、大腸菌薬剤耐性マーカーとしてアンピシリン耐性遺伝子がそれぞれ組み込まれている。

25 その SUC2 遺伝子の上流に哺乳類の cDNA を組み込んで、酵母 SST cDNA ライブラリーを調製した。このライブラリーを分泌型インベルターゼを欠損している酵母に形質転換した。組み込まれた哺乳類 cDNA がシグナルペプチドをコードしている場合、酵母で発現されたインベルターゼに対

しても分泌作用をもつと考えられ、その結果ラフィノース培地上での生育が可能となる。よって出現したコロニーから酵母を培養してプラスミドを調製し、インサート cDNA の塩基配列を決定することによって、新規シグナルペプチドの検索を迅速かつ容易にした。

5 酵母 S S T cDNA ライブラリーの作製は

(1) 対象となる細胞より mRNA を単離し、特定の制限酵素 (酵素 I) サイトを連結したランダムプライマーを用いて二本鎖 cDNA を合成し、

(2) 酵素 I とは異なる特定の制限酵素 (酵素 II) サイトを含むアダプターを連結して、酵素 I で消化した後、適当なサイズで分画し、

10 (3) 酵母発現ベクター内のシグナルペプチドを削除したインベルターゼ遺伝子上流に得られた cDNA 断片を連結し、形質転換する工程よりなる。

各工程を詳しく説明すると、工程 (1) では、対象となる哺乳類の臓器や細胞株などより、必要により適当な刺激剤で刺激した後、公知の方法 (以下、公知の方法は特に記載がなければ Molecular Cloning (Sambrook, J., Fritsch, E. F. および Maniatis, T. 著、Cold Spring Harbor Laboratory Press より
15 1989 年に発刊) または Current Protocol in Molecular Biology (F. M. Ausubel ら編、John Wiley & Sons, Inc より発刊) に記載の方法に従って行なわれる。) に従って mRNA の単離が行なわれる。

対象となる細胞としては、HAS 303 (ヒト骨髄ストローマ細胞株: 東京医科大学第一内科外山圭助教授、相沢信助手より供与。J. Cell. Physiol. 148,
20 245-251, 1991 および Experimental Hematol. 22, 482-487, 1994 に記載)、ヒトグリア芽腫細胞株 T 9 8 G (ATCC No. CRL-1690)、またはヒト胎児肝臓 (CLONTECH, #CL6527-1) が挙げられる。また組織としては、ヒト成人脳が挙げられる。ランダムプライマーを用いる二本鎖 cDNA の合成は公知の方法に
25 より行なわれる。

アダプターに連結される制限酵素 (酵素 I) サイトと次の工程 (2) で用いられる制限酵素 (酵素 II) サイトは、互いに異なるものであれば何を用いてもよい。好ましくは、酵素 I として Xho I、酵素 II としては EcoRI

が用いられる。

工程（２）ではＴ４ＤＮＡポリメラーゼで末端を平滑化し、酵素Ⅱアダプターを連結した後、酵素Ⅰで消化し、アガロース電気泳動（ＡＧＥ）により
300～800bpのcDNAを分画する。酵素Ⅱは、前記したように酵素
5 Ⅰと異なるものなら何でもよい。

工程（３）は、酵母発現用プラスミドベクターに連結されたシグナルペプチドを削除したインベルターゼの遺伝子上流に（２）で得られたcDNA断片を組み込んで大腸菌に形質転換する工程である。ここで酵母発現用プラスミドベクターとしては種々のものが知られているが、例えば、大腸菌内でも機能するYEp24などが用いられるが、好適には前述したプラスミド
10 pSUC2が用いられる。

形質転換のための宿主大腸菌株はすでに多くのものが知られており、好ましくはDH10Bのコンピテントセルである。また形質転換方法は公知のいずれを用いてもよいが、好ましくはエレクトロポレーション法により行なわれる。形質転換体は常法により培養され、酵母SST用のcDNAライブラリーが得られる。
15

このcDNAライブラリーでは、すべてのクローンにcDNA断片が導入されている訳ではないし、またすべてが未知の（新規の）シグナルペプチドをコードする遺伝子断片とは限らない。そこで、次に該ライブラリーから未知のシグナルペプチドをコードする遺伝子断片をスクリーニングする必要がある。そのためには、cDNAライブラリーをインベルターゼ遺伝子をもたない酵母 *Saccharomyces cerevisiae*（例えばYT455株など）またはインベルターゼ遺伝子を人為的に欠損させた株（公知の方法に従い作製可能）に、該cDNAライブラリーを導入し、シグナルペプチドをコードする配列を有
20 する断片のスクリーニングを行なう。

酵母の形質転換は公知の方法、例えば酢酸リチウム法によって行なわれる。形質転換体を選択培地で生育後、ラフィノースを炭素源とする培地に移し、生育可能なコロニーを選択し、プラスミドを回収する。ラフィノースを炭素

源として酵母が生育したということは、ライブラリー中に何らかの分泌蛋白質のシグナルペプチドが組み込まれていたことを示している。

次に、単離した陽性クローンについて、塩基配列を決定し、未知の蛋白質をコードすることが明らかになったcDNAについては、それをプローブとして全長クローンを単離し、全長の塩基配列を決定することができる。これらの操作は、当業者にとってすべて公知の方法で行なわれる。

配列番号2、5、8、11、14、17または20で示される塩基配列が、一部、好ましくは全てが確定されると哺乳類に存在する本発明の蛋白質をコードするcDNAもしくは本発明蛋白質のホモログおよびサブセットをコードするcDNAを得ることができる。適当な塩基配列を有するオリゴヌクレオチドを合成し、それを用いて、哺乳類由来のcDNAライブラリーあるいはmRNAからPCR法により、あるいは適当な塩基配列の断片をプローブとしてハイブリダイズさせることにより、他の哺乳類cDNAライブラリーあるいは該ゲノムライブラリーから、他の哺乳類型の当該蛋白質をコードするcDNAを得ることができる。

このようにして得られたcDNAが、SSTで得られたcDNA断片の塩基配列（またはその相同配列）を含んでいるならばシグナルペプチドをコードしていることになるので、該cDNAが全長、またはほぼ全長であることは明らかである（シグナルペプチドは例外なく蛋白質のN末端に存在することから、cDNAのオープンリーディングフレームの5'末端にコードされている。）。

さらに公知の方法に従い、該cDNAをプローブとしてノザン(Northern)解析によって全長の確認してもよい。ハイブリダイズしたバンドから得られるmRNAのサイズと該cDNAのサイズを比較し、ほぼ同じであれば該cDNAはほぼ全長であると考えられる。

本発明の蛋白には、全長型および成熟型の両方が含まれる。これらの蛋白の全長型および成熟型は、配列番号1、4、7、10、13、16および19に示されている。これらの成熟蛋白は、配列番号3、6、9、12、15、

1 8 および 2 1 で示される全長 c D N A を適当な哺乳類の細胞あるいはその他の宿主細胞で発現させることにより得ることができる。成熟型の蛋白の配列は全長型のアミノ酸配列より予測可能である。

5 配列番号 2、5、8、11、14、17 または 20 で示される塩基配列が一旦確定されると、その後は、化学合成によって、あるいは該塩基配列の断片を化学合成し、これをプローブとしてハイブリダイズさせることにより、本発明の c D N A を得ることができる。さらに、本 c D N A を含有するベクター c D N A を適当な宿主に導入し、これを増殖させることによって、目的とする c D N A を必要量得ることができる。

10 本発明のポリペプチドを取得する方法としては、

- (1) 生体または培養細胞から精製単離する方法、
- (2) ペプチド合成する方法、または
- (3) 遺伝子組み換え技術を用いて生産する方法、

などが挙げられるが、工業的には (3) に記載した方法が好ましい。

15 遺伝子組み換え技術を用いてポリペプチドを生産するための発現系 (宿主-ベクター系) としては、例えば、細菌、酵母、昆虫細胞および哺乳動物細胞の発現系が挙げられる。

例えば、大腸菌で発現させる場合には、成熟蛋白部分をコードする c D N A の 5' 末端に開始コドン (A T G) を付加し、得られた c D N A を、適当
20 なプロモーター (例えば、t r p プロモーター、l a c プロモーター、λ P L プロモーター、T 7 プロモーター等) の下流に接続し、大腸菌内で機能するベクター (例えば、p B R 3 2 2、p U C 1 8、p U C 1 9 等) に挿入して発現ベクターを作製する。

次に、この発現ベクターで形質転換した大腸菌 (例えば、E. Coli D H 1、
25 E. Coli J M 1 0 9、E. Coli H B 1 0 1 株等) を適当な培地で培養して、その菌体より目的とするポリペプチドを得ることができる。また、バクテリアのシグナルペプチド (例えば、p e l B のシグナルペプチド) を利用すれば、ペリプラズム中に目的とするポリペプチドを分泌することもできる。さ

らに、他のポリペプチドとのフュージョン・プロテイン (fusion protein) を生産することもできる。

また、哺乳動物細胞で発現させる場合には、例えば、配列番号 2、5、8、11、14、17 または 20 で示される塩基配列を適当なベクター (例えば、
5 レトロウイルスベクター、パピローマウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、SV40 系ベクター等) 中の適当なプロモーター (例えば、SV40 プロモーター、LTR プロモーター、メタロチオネインプロモーター等) の下流に挿入して発現ベクターを作製する。次に、得られた発現ベクターで適当な哺乳動物細胞 (例えば、サル COS-7 細胞、チャイニーズハ
10 ムスター CHO 細胞、マウス L 細胞等) を形質転換し、形質転換体を適当な培地で培養することによって、本発明の蛋白 (ポリペプチド) が分泌蛋白の場合と膜蛋白の場合で、次のように発現される。

本発明の蛋白が分泌蛋白の場合、その細胞上清中に目的とするポリペプチドが発現される。さらに、その他のポリペプチド、例えば抗体の定常領域 (Fc
15 portion) をコードする cDNA 断片と連結することによって、フュージョン・プロテイン (fusion protein) を生産することもできる。

一方、本発明の蛋白が膜蛋白の場合、その細胞膜上に目的とするポリペプチドが発現される。また配列番号 9、12、18 または 21 で示されるアミノ酸配列をコードする cDNA の膜貫通領域を欠いた欠失体を上記ベクター
20 に挿入し、これを用いて適当な哺乳類動物細胞を形質転換することによって、その培養液中に目的とする可溶性ポリペプチドが分泌される。さらにその膜貫通領域を欠いた欠失体をコードする cDNA 断片とその他のポリペプチド、例えば抗体の定常領域 (Fc portion) をコードする cDNA 断片を連結することによって、フュージョン・プロテイン (fusion protein) を生産すること
25 もできる。

以上のようにして得られたポリペプチドは、一般的な生化学的方法によって、単離精製することができる。

産業上の利用可能性

本発明のポリペプチドおよびそれをコードするcDNAは、一つあるいはそれ以上の効果あるいは生物活性（以下に列挙するアッセイに関連するものを含む）を示すことが考えられる。本発明の蛋白に関して記述される効果あるいは生物活性は、その蛋白の投与あるいは使用により、あるいは、その蛋白をコードするcDNAの投与あるいは使用（例えば、遺伝子療法やcDNA導入に適したベクター）により、提供される。

[サイトカイン活性および細胞増殖／分化活性]

10 本発明の蛋白は、サイトカイン活性および細胞増殖（誘導あるいは阻害）／分化活性（誘導あるいは阻害）を示す可能性、あるいはある細胞集団に他のサイトカインの産生を誘導あるいは抑制すると考えられる。全ての既知のサイトカインを含む、現在発見されている多くの蛋白性因子は、因子に依存した一つあるいはそれ以上の細胞増殖アッセイ法で、活性を示してきたので、
15 それらのアッセイは、サイトカイン活性の便利な確認法として機能する。本発明の蛋白の活性は、多くの従来の因子依存性の細胞株の細胞増殖アッセイのうちのいずれかによって証明され得る。

[免疫刺激／抑制活性]

本発明の蛋白は、免疫刺激活性および免疫抑制活性をも示すと考えられる。
20 また、ある蛋白は、例えば、Tリンパ球およびBリンパ球あるいはどちらか一方の成長および増殖を制御（刺激あるいは抑制）することや、同様にNK細胞や他の集団の細胞傷害性活性に影響を与えることによって、様々な免疫不全および疾患（severe combined immunodeficiency (SCID) を含む）の治療に効果を示すと考えられる。これらの免疫不全は遺伝性である場合もあるし、例えばHIVのようなウィルスや、同様に細菌やカビの感染が原因で
25 起こる場合もある。あるいは、自己免疫疾患から由来する可能性もある。具体的には、HIV、肝炎ウイルス（hepatitis viruses）、ヘルペスウイルス（herpes viruses）、マイコバクテリア（mycobacteria）、リーシュマニア

(leishmania)、マラリア (malaria) およびカンジダ (candida) のような様々なカビ感染を含む、ウィルス、細菌、カビあるいは他の感染による感染症の原因を、本発明の蛋白を用いることによって治療できると考えられる。もちろん、この関連より、本発明の蛋白は、免疫システムが増大していることが一般的に示唆される場所、すなわち癌治療の箇所において効果を示すと考えられる。

本発明の該蛋白は、アレルギー反応および喘息や他の呼吸器系疾患のような状況の治療に効果にも効果を示すと考えられる。免疫抑制が望まれるような他の状態（例えば、喘息や関連呼吸器疾患を含む）にも、本発明の蛋白を用いて治療できると考えられる。

本発明の蛋白は、例えば、敗血病性のショックあるいは全身性炎症反応症候群 (SIRS) のような、炎症性大腸炎、クローン病、あるいは IL-1 により効果が証明された TNF や IL-1 のようなサイトカインの過剰産生に由来するような感染に関連した慢性あるいは急性の炎症を抑制する可能性もある。

[造血細胞制御活性]

本発明の蛋白は、造血細胞の制御に、またそれに応じて骨髓球様細胞あるいはリンパ球様細胞の欠乏に対する治療にも効果を示すと考えられる。コロニー形成細胞あるいは因子依存性細胞株の援助の下での極く弱い生物活性でさえも、造血細胞の制御に係わることを示唆する。その生物活性とは、次に挙げる例の全てあるいはそのいずれかで例えられるようなものに係わるものである。赤血球前駆細胞のみの成長および増殖を支持、あるいは他のサイトカインとの組み合わせ、また、それが示唆する有効性、例えば様々な貧血の治療、あるいは赤血球前駆細胞および赤血球あるいはそのどちらかの産生を刺激する放射線療法／化学療法と組み合わせての使用；顆粒球および単球／マクロファージのような骨髓球の成長および増殖を支持（すなわち、古典的な CSF 活性）、化学療法に伴う骨髓抑制を防ぐための化学療法との併用；巨核球の成長および増殖およびそれに続く血小板の成長および増殖の支持、

それによって血小板減少症のような様々な血小板障害を防御および治療を可能とする血小板輸血の際あるいは相補的に一般的使用；上記造血細胞の幾つかあるいは全ての細胞へ成熟可能な造血幹細胞の成長および増殖の支持、従って、様々な幹細胞障害（限定はされないが、再生不良性貧血および発作性夜間血色素尿症を含む、移植で一般的に治療されるようなもの）に治療的効果を見い出せる、また、正常細胞あるいは遺伝子療法のため遺伝的に操作された細胞をイン・ビトロ（*in vitro*）あるいはエクス・ビボ（*ex vivo*）（すなわち、骨髄移植に伴う）どちらかで、放射線療法／化学療法後の幹細胞分画の再構築を行うことも同様である。

10 本発明の蛋白は、他の方法の中で、以下の方法により測定することが可能である。

[組織生成／修復活性]

本発明の蛋白は、損傷治癒および組織修復、また、火傷、切開、および潰瘍の治療と同様に、骨、軟骨、腱、靱帯、および神経組織成長あるいは再生のいずれかに使用されると考えられる。

骨を正常に形成しない環境での軟骨および骨あるいはいずれかの成長を誘導するような本発明の蛋白は、ヒトおよび他の動物の骨折および軟骨損傷あるいは欠損の治癒に適用される。本発明の蛋白を使用している製剤は、開放骨折と同様に閉鎖骨折の整復、また人工関節の固定の改良に用いられる。骨形成剤により誘導された新生骨形成は、先天性、外傷性、癌切除術により誘発した頭蓋顔面の欠損の修復に貢献する。また、美容形成外科分野にも有効である。

本発明の蛋白は、歯根膜症の治療および他の歯の修復にも使用されると考えられる。そのような薬品は、骨形成細胞を引き寄せ、その細胞の増殖を刺激し、その前駆細胞の分化を誘導する環境を提供すると考えられる。本発明の蛋白は、骨および軟骨あるいはいずれかの修復を刺激することを通して、あるいは炎症あるいは炎症過程で介される組織破壊（コラゲナーゼ活性や破骨細胞の活性）の過程を阻止することにより、骨粗鬆症および骨関節炎の治療

に有効と考えられる。

本発明の蛋白に起因すると考えられる組織再生活性の別のカテゴリーは腱／靭帯形成である。本発明の蛋白は、腱／靭帯様組織あるいは他の組織が正常に形成されない環境でそのような組織形成を誘導するものであるが、ヒト
5 および他の動物における腱／靭帯の裂傷、奇形、および他の腱／靭帯の障害の治癒に適用できる。腱／靭帯様組織を誘導する蛋白を使用している製剤は、骨あるいは他の組織への腱／靭帯の固定の改良、および腱／靭帯組織の欠損の修復での使用はもちろん、腱あるいは靭帯の損傷の防御に対して予防的使用も考えられる。本発明の構成物により誘導された新生腱／靭帯様組織形成
10 は、先天性、外傷、あるいは他の起源の腱あるいは靭帯欠損の修復に貢献する。また、腱あるいは靭帯の貼付あるいは修復という美容形成外科でも有効である。本発明の構成物は、腱／靭帯形成細胞を引き寄せ、その細胞の増殖を刺激し、その前駆細胞の分化を誘導する環境を提供すると考えられる。あるいは、組織修復を果たすためイン・ビトロ (in vivo) への返還に備えてエクス・ビボ (ex vivo) で腱／靭帯細胞あるいはその前駆細胞を誘導する。該
15 発明の構成物は、腱炎、手根トンネル症候群 (Carpal tunnel syndrome)、および他の腱あるいは靭帯欠損の治療にも有効である。該構成物には、適当なマトリックスおよびキャリアーと同様に当業者に良く知られているシーケエスタリング (Sequestering) 剤も含まれる。

20 本発明の蛋白は、神経細胞の増殖、および神経および脳組織の再生、すなわち、神経細胞あるいは神経組織の変性、死、あるいは外傷を含む機械的および外傷的障害と同様に中枢および末梢神経系疾患および神経病の治療に対しても、効果を示すと考えられる。具体的には、ある蛋白は、末梢神経障害、末梢神経症、および局所的神経症のような末梢神経系の疾患、およびアルツ
25 ハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索症 (amyotrophic lateral)、およびシャイ・ドレーガー (Shy-Drager) 症候群のような中枢神経系の疾患の治療に有効であると考えられる。更に本発明に応じて治療され得る条件には、脊髄障害、頭部外傷、および脳卒中等の脳血管疾患のような

機械的および外傷的障害を含む。化学療法あるいは他の治療に起因する末梢神経症も本発明の蛋白を用いて治療可能である。

本発明の蛋白は、例えば脾臓、肝臓、腸、腎臓、皮膚、内皮を含む臓器、平滑、骨格あるいは心臓筋肉、および血管内皮を含む血管組織のような他の組織を生成する活性、あるいはそのような組織を構成する細胞の増殖を促進する活性を示す可能性も期待される。望まれる効果の一部は、正常組織を再生させる繊維性瘢痕（scarring）の阻害によっても担われると考えられる。

本発明の蛋白は、消化管保護あるいは再生、および肺あるいは肝臓の繊維化、様々な組織の再還流損傷、および全身性サイトカイン障害に起因する状態に対する治療にも有効であると考えられる。

[アクチビン／インヒビン活性]

本発明の蛋白は、アクチビン／インヒビンに関連した活性を示すと考えられる。アクチビンは濾胞刺激ホルモン（F S H）の放出を刺激する活性によって特徴づけられるが、インヒビンは、濾胞刺激ホルモン（F S H）の放出を阻害する活性によって特徴づけられる。よって、本発明の蛋白は、単独あるいはインヒビン α ファミリーのメンバーとのヘテロダイマーで、哺乳類動物の雌の受精率を減少させ、雄の精子形成を減少させるインヒビンの活性に基づく避妊調節剤として有効であると考えられる。充分量の他のインヒビンの投与によって、哺乳動物の不妊を誘導可能である。一方、本発明の蛋白は、インヒビン β グループの他の蛋白サブユニットとのホモダイマーあるいはヘテロダイマーで、前脳下垂体の細胞からF S H放出を刺激するアクチビン分子の活性に基づいた治療的な不妊誘導として有効であると考えられる（米国特許 4,798,885 を参照）。本発明の蛋白は、牛、羊、および豚のような家畜の生涯出産能力可能な期間を延ばすために、性的に未熟な哺乳類動物における妊娠開始を早めることに有効であると考えられる。

[走化性／化学運動性活性]

本発明の蛋白は、例えば、単球、好中球、T細胞、マスト細胞、好酸球、および内皮細胞、あるいはそのいずれかを含む、哺乳動物の細胞に対して、

例えば、ケモカインとして働く走化性／化学運動性活性を有すると考えられる。走化性／化学運動性蛋白は、反応の望まれる部位へ、望まれる細胞集団を固定化あるいは引き寄せるため使用されることが可能である。走化性／化学運動性蛋白は、局所的な感染と同様に、創傷および他の外傷の治療に特別な優位性を提供する。例えば、リンパ球、単球、あるいは好中球を腫瘍あるいは感染部位へ引き寄せることは、腫瘍あるいは感染部位に対する免疫応答を改善する結果となると考えられる。

蛋白やペプチドは、もしそれが直接あるいは間接に特殊な細胞集団に対して指示された方向あるいは運動を刺激可能であれば、そのような細胞集団に対する走化性活性を保持している。望ましくは、その蛋白やペプチドは、細胞の指示された運動を直接的に刺激する活性を保持する。特別な蛋白がある集団の細胞に対し走化性活性を保持するか否かは、どんな既知の細胞走化性のアッセイ法にそのような蛋白あるいはペプチドを使用しても容易に決定できる。

15 [凝血および血栓活性]

本発明の蛋白は、凝血あるいは血栓活性をも示すと考えられる。結果として、そのような蛋白は、様々な凝固障害（血友病のような遺伝性障害を含む）の治療に有効であると予期される。あるいは、外傷、手術あるいは他の原因により生じた創傷の治療における凝固および他の凝血事象を促進させることが予期される。本発明の蛋白は、血栓の形成の溶解あるいは阻害、および血栓あるいは卒中等により生じる状態の治療および予防にも効果があると考えられる。

[受容体／リガンド活性]

本発明の蛋白は、受容体、受容体／リガンドあるいは受容体／リガンドのインヒビターあるいはアゴニストとしての活性を示す可能性もある。そのような受容体およびリガンドの例として、サイトカイン受容体およびそのリガンド、受容体キナーゼおよびそのリガンド、受容体フォスファターゼおよびそのリガンド、細胞間相互作用に関連した受容体（Selectin、Integrin、お

- よびそのリガンド、受容体キナーゼ等の細胞接着分子を含む) およびそのリガンド、および抗原提示、抗原認識、および細胞性および液性免疫反応の発達に係わる受容体／リガンドの組み合わせが挙げられるが、本発明を制限するものではない。受容体およびリガンドは、その相互作用に対する可能なペプチドあるいは小分子のインヒビターのスクリーニングにも有効である。本発明の蛋白（受容体およびリガンドの断片を含むが、制限されるものではない）は、それ自身受容体／リガンドの相互作用のインヒビターとして有効であると考えられる。

[その他の活性]

- 10 本発明の蛋白（ポリペプチド）は、以下に示す付加的な活性あるいは効果の一つあるいはそれ以上を示すと考えられる：細菌、ウィルス、カビ、および他の寄生虫を含む感染性の物質を殺傷する；身長、体重、髪の色、目の色、肌あるいは他の組織の色素沈着、あるいは例えば胸部増量あるいは減量等の器官の大きさ等の身体的特徴を抑制あるいは促進する効果を及ぼす；食餌脂肪、蛋白、あるいは炭水化物の分解に効果を及ぼす；食欲、性欲、ストレス、認識（認識障害）、鬱病、暴力行動を含む行動特徴に効果を及ぼす；鎮痛効果あるいは他の痛みを減少させる効果を及ぼす；胚性幹細胞の造血系以外の他の系統への分化および増殖を促進する；および、酵素の場合、その酵素の欠失を補う、および関連疾患を治療する。
- 15 上記活性を有する蛋白は、例えば、B細胞、T細胞、肥満細胞の増殖または細胞死、免疫グロブリンのクラススイッチ促進によるクラス特異的誘導、B細胞の抗体産生細胞への分化、顆粒球前駆細胞の増殖または分化、細胞死、単球・マクロファージ前駆細胞の増殖または分化、細胞死、好中球、単球・マクロファージ、好酸球、好塩基球の増殖または機能亢進、細胞死、巨核球前駆細胞の増殖または細胞死、好中球前駆細胞の増殖または分化、細胞死、BまたはT前駆細胞の増殖または分化、細胞死、赤血球の産生促進、赤血球、好中球、好酸球、好塩基球、単球・マクロファージ、肥満細胞、巨核球前駆細胞の増殖支持、好中球、単球・マクロファージ、B細胞またはT細胞の遊

走促進、胸腺細胞の増殖または細胞死、脂肪細胞の分化抑制、ナチュラルキラー細胞の増殖または細胞死、造血幹細胞の増殖または細胞死、幹細胞および各種造血前駆細胞の増殖抑制、間葉系幹細胞からの骨芽細胞、軟骨細胞への分化促進または増殖、細胞死、あるいは破骨細胞の活性化や単球から破骨細胞への分化促進による骨吸収の促進の作用を本発明のポリペプチドのみで、
5 またリガンドーレセプター間の結合を介して、あるいは他の分子と相乗的に働くことにより有すると考えられる。

また本発明のポリペプチドは神経系にも作用することが予測されるので、各種神経伝達物質作動性神経細胞への分化ならびにそれらの生存維持または
10 細胞死、グリア細胞の増殖促進または細胞死、神経突起の伸展、神経節細胞の生存維持または細胞死、アストロサイトの増殖または分化促進または細胞死、末梢神経の増殖または生存維持、細胞死、シュワン細胞の増殖または細胞死、運動神経の増殖または生存維持、細胞死の作用もあると考えられる。

さらに、本発明のポリペプチドは初期胚の発生過程において、外胚葉誘導
15 作用による表皮、脳、背骨、神経の器官形成、中胚葉誘導作用による背索結合組織（骨、筋肉、腱）、血球細胞、心臓、腎臓、生殖巣の器官形成、あるいは内胚葉誘導作用による消化器系臓器（胃、腸、肝臓、脾臓）、呼吸器系（肺、気管）の形成に促進的または抑制的に作用すると考えられるとともに、生体においても上記器官の増殖あるいは増殖抑制作用を有すると考えられる。

したがって、本発明のポリペプチドはそれ自身で、免疫系または神経系もしくは骨代謝の機能の低下または亢進に関する疾患、または造血系細胞の発
20 育不全または異常増殖、例えば、炎症性疾患（リウマチ、潰瘍性大腸炎等）、骨髓移植後の造血幹細胞の減少症、ガン、白血病に対する放射線照射または化学療法剤投与後の白血球、血小板、B細胞またはT細胞の減少症、貧血、
25 感染症、ガン、白血病、A I D S、骨代謝異常（骨粗鬆症等）、各種変性疾患（アルツハイマー病、多発性硬化症等）、あるいは神経損傷の予防または治療薬として用いることが期待される。

また本発明のポリペプチドは、外胚葉、中胚葉または内胚葉由来器官の分

化または増殖作用を有すると考えられるので、各器官（表皮、骨、筋肉、腱、心臓、腎臓、胃、腸、肝臓、脾臓、肺、気管等）の組織修復剤として用いることも期待される。

また、本発明のポリペプチドのポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体を用いて、生体における該ポリペプチドの定量が行なえ、これによってそのポリペプチドと疾患との関係の研究あるいは疾患の診断等に利用することができる。ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体は該ポリペプチドあるいはその断片を抗原として用いて常法により作製することができる。

また本発明のポリペプチド（好ましくはその細胞外ドメインのポリペプチド）を用いることにより、例えばアフィニティーカラムを作製して、本ポリペプチドと結合する既知または未知の蛋白（リガンド）の同定、精製あるいはその遺伝子クローニングを行うことができる。

また本発明のポリペプチド（好ましくはその膜貫通領域または細胞内ドメインのポリペプチド）を用いて、例えばウエストーウエスタン法により、またはそのcDNA（好ましくは該ポリペプチドの膜貫通領域または細胞内ドメインをコードするcDNA）を用いて、例えば酵母2-ハイブリッド法により該ポリペプチドと細胞質内で相互作用する下流のシグナル伝達分子の同定、遺伝子クローニングを行うこともできる。

さらに本発明のポリペプチドを用いることによって、本ポリペプチドレセプターアゴニスト、アンタゴニストおよび受容体-シグナル伝達分子間の阻害剤等のスクリーニングを行なうこともできる。

本発明のcDNAは、多大な有用性が期待される本発明のポリペプチドを生産する際の重要かつ必須の鋳型となるだけでなく、遺伝病の診断や治療（遺伝子欠損症の治療またはアンチセンスDNA（RNA）によって、ポリペプチドの発現を停止させることによる治療等）に利用できる。また、本発明のcDNAをプローブとしてジェノミック（genomic）DNAを分離できる。同様にして、本発明cDNAと相同性の高いヒトの関連ポリペプチドの遺伝子、またマウス以外の生物における本発明ポリペプチドと相同性の高いポリペプ

チドの遺伝子を分離することも可能である。

[医薬品への適用]

前記の疾患に適応するために、本発明のポリペプチド、あるいは本発明のポリペプチドに対する抗体は通常、全身的または局所的に、一般的には経口
5 または非経口の形で投与される。好ましくは、経口投与、静脈内投与および脳室内投与である。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、一回につき、 $100\mu\text{g}$ から 100mg の範囲で、一日一回から数回経口投与されるかまたは、成人一人あたり、一回
10 につき、 $10\mu\text{g}$ から 100mg の範囲で、一日一回から数回非経口投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

15 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセルには、ソフトカプセルおよびハードカプセルが含ま
20 れる。

このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）と混合される。
25 組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えば、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、安定化剤（ヒト血清アルブミン、ラクトース等）、溶解補助剤（アルギニン、アスパラギン酸等）を含有していてもよい。

錠剤または丸剤は、必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性のフィルムで被膜してもよいし、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 5 経口投与のための液体組成物は、薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール等）を含んでいてもよい。この様な組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。
- 10 経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような安定化剤、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法
- 15 は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号明細書に詳しく記載されている。

- 本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性または非水性の溶液剤、懸濁剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な
- 20 希釈剤と混合される。水性の希釈剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が挙げられる。非水性の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等が挙げられる。

- このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤
- 25 （例えば、ヒト血清アルブミン、ラクトース等）、溶解補助剤（例えば、アルギニン、アスパラギン酸等）のような補助剤を含んでいてもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明のクローンに関する実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を制限するものではない。

実施例 1 : クローン OM007

5 [poly (A) ⁺RNA の調製]

ヒト成人脳組織より TRIzol 試薬 (TRIzol reagent, 登録商標、GIBCOBRL より販売) を用いて全 RNA を抽出し、mRNA ピュリフィケーション・キット (mRNA Purification Kit, 商品名、Pharmacia より販売) を用いて poly (A) ⁺RNA を精製した。

10 [酵母 SST cDNA ライブラリーの調製]

上記の poly (A) ⁺RNA を鋳型に Xho I 部位を連結したランダム 9 mer : 5' - CGATTGAATTCTAGACCTGCCTCGAGN NNNNNNNN - 3' (配列番号 22) をプライマーとして、スーパースクリプト・プラスミド・システム (SuperScript Plasmid System for cDNA Synthesis and Plasmid Cloning, 商品名、GIBCOBRL より販売) を用いて 2 本鎖 cDNA の合成を行なった。EcoRI アダプター (GIBCOBRL より販売) を DNA ライゲーション・キット Ver. 2 (DNA ligation kit ver. 2, 商品名、宝酒造 (株) より販売。以後 cDNA の連結はすべて本キットを使用した。) を用いて連結した後、Xho I で消化し、アガロース電気泳動で 20 300 ~ 800 bp の cDNA を切り出して分画し、pSUC2 (米国特許 5536637 号参照) の EcoRI / Not I 部位に連結し、大腸菌 DH10B 株にエレクトロポレーション法で形質転換して酵母 SST 用の cDNA ライブラリーを得た。

[SST によるスクリーニングおよび SST 陽性クローンの塩基配列の決定]

25 この cDNA ライブラリーのプラスミドを調製し、酢酸リチウム法 (Current Protocols In Molecular Biology 13.7.1 を参照) により酵母 YTK12 株を形質転換し、トリプトファン (Trp) 不含の酵母形質転換体の選択培地 (CMD-Trp 培地) のプレート上にまき、30℃で48時間インキュベ

ートした後、アクトラン・レプリカ・プレーター (Accutran Replica Plater, 商品名、Schleicher&Schuell より販売) を用いて得られたコロニー (形質転換体) のレプリカをラフィノースを炭素源とする Y P R プレートにとり、30℃で14日間インキュベートした。3日目以降、出現してきた各々のコロニーを一つずつ再度 Y P R プレートにストリークして30℃で48時間インキュベートした後、シングルコロニーを Y P D 培地に植菌し、30℃で48時間インキュベートした後、プラスミドを調製した。続いて p S U C 2 のクローニングサイトの両端の配列の2種類のプライマー (センス鎖はビオチン化プライマー) を用いて公知の方法に従って P C R を行ない、インサート c D N A を増幅した後、ダイナビーズ (Dynabeads, 商品名、DYNAL より販売) を用いてビオチン化1本鎖 c D N A を精製し、塩基配列の決定を行なった。塩基配列の決定は D N A シーケンシング・キット (DNA Sequencing kit (Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction), 商品名、Applied Biosystems Inc. より販売) を用いた蛍光ダイターミネーターサイクルシークエンス法で反応を行ない、自動 D N A シークエンサー 373 (Applied Biosystems Inc.) で読み取りを行なった (以降塩基配列決定はすべて本方法で行なった。)

得られた塩基配列および推定されるアミノ酸配列についてデータベースとの相同性検索を行ない、データベースに登録されていない新規の c D N A であることが明らかとなったクローンについて、全長 c D N A のクローニングを試みた。また推定されるアミノ酸配列を既知のシグナルペプチドと比較することにより各 c D N A が機能的かつ構造的にもシグナルペプチドを有することを確認した。

[全長 c D N A のクローニングおよび塩基配列の決定]

全長 c D N A のクローニングはマラソン・c D N A アンプリフィケーション・キット (Marathon cDNA Amplification Kit, 商品名、Clontech 社より販売) による 3' R A C E (Rapid Amplification of cDNA End) 法を用いて行なった。2本鎖 c D N A を調製には、各クローンの由来、すなわちヒト成人脳組織の p o l y (A) ⁺ R N A をより作製した。S S T で得られた塩基配列の

- 情報に基づいて推定翻訳開始点ATG領域を含む27merのプライマーOM007-F3: 5'-AACTGCAGATCTTGGGACTCATCAGCC-3' (配列番号23) を作製して、該キットに添付されたアダプタープライマーとでPCRを行なった。また、1回のPCRでcDNAが十分に増幅されなかったので、OM007-F1プライマーの3'側にさらに28merのプライマーOM007-F2: 5'-AAGAGGACATTGTTTTTCATCATGGATGC-3' (配列番号24) を作製してネステッド (nested) PCRを行なった。クローンOM007に特異的に増幅されたcDNAをアガロース電気泳動で分画後、pT7Blue-2 T-Vector (商品名、Novagen より販売) に連結し、大腸菌DH5aに形質転換してプラスミドを調製した。初めに5'側の塩基配列を決定してOM007 SST cDNAの塩基配列が存在することを確認した後、全塩基配列を決定し、配列番号3に示すcDNA配列を得た。さらにオープンリーディングフレームを決定し、アミノ酸に翻訳して配列番号1および2に示す配列を得た。
- 15 核酸配列データベースに登録されている既知の核酸配列に対して BLASTN および FASTA により、またアミノ酸配列データベースに登録されている既知のポリペプチドのアミノ酸配列に対して BLASTX、BLASTP および FASTA により検索した結果、本発明のポリペプチドOM007およびそれをコードする核酸配列と一致する配列はなかった。このことから、本発明のポリペプチドは、
- 20 新規の分泌蛋白質であることが判明した。しかし、相同性検索の結果、BLASTX、BLASTP および FASTA は、クローンOM007 (配列番号1のアミノ酸配列21-765間の領域) とニワトリ・コラプシン2 (collapsin-2 [Gallus gallus], Genbank Accession U28240 のアミノ酸配列9~753間の領域) の間に有為な相同性があることを示した。これらの相同性に基づいて、クローンOM0
- 25 07は、少なくとも collapsin が属するセマフォリン (Semaphori) ファミリーと同様な活性を保持すると期待される。

実施例2: クローンOMB096

本発明のクローンOMB 0 9 6に関する実施例は、OM 0 0 7と同様な手法を用いたが、以下の点のみ異なる。

[全長cDNAのクローニングおよび塩基配列の決定]

全長cDNAのクローニングはMarathon cDNA Amplification Kit(商品名、
5 Clontech 社より販売)による3' RACE法を用いて、OM 0 0 7と同様の方法で行なった。2本鎖cDNAを調製には、各クローンの由来、すなわちヒト成人脳組織のpoly(A)⁺RNAをより作製した。SSTで得られた塩基配列の情報に基づいて推定翻訳開始点ATG領域を含む27merのプライマーOMB 0 9 6-F1: 5' -ACAACATGCACCAACCAGT
10 GGCTTCTGCTGC-3' (配列番号25)を作製して、該キットに添付されたアダプタープライマーとでPCRを行なった。クローンOMB 0 9 6に特異的に増幅されたcDNAを、OM 0 0 7と同様な手法でリクローニングし、全塩基配列を決定し、配列番号6に示すcDNA配列を得た。さらにオープンリーディングフレームを決定し、アミノ酸に翻訳して配列番号4および5に示す配列を得た。
15

核酸配列データベースに登録されている既知の核酸配列に対してBLASTN およびFASTAにより、またアミノ酸配列データベースに登録されている既知のポリペプチドのアミノ酸配列に対してBLASTX、BLASTP およびFASTAにより検索した結果、本発明のポリペプチドOMB 0 9 6およびそれをコードする核酸配列と一致する配列はなかった。このことから、本発明のポリペプチドは、
20 新規の分泌蛋白質であることが判明した。

実施例3: クローンOAF 0 3 8-LeuおよびOAF 0 3 8-Pro

本発明のクローンOAF 0 3 8-LeuおよびOAF 0 3 8-Proに関する実施例は、OM 0 0 7と同様な手法を用いたが、以下の点のみ異なる。
25

[poly(A)⁺RNAの調製]

ヒト骨髓ストローマ細胞株HAS 3 0 3 (東京医科大学第一内科外山圭助教授、相沢信助手より供与)よりTRIzol reagent(登録商標、GIBCOBRLより

販売)を用いて全 RNA を抽出し、mRNA Purification Kit(商品名、Pharmacia より販売)を用いて poly (A) ⁺RNA を精製した。

[全長 cDNA のクローニングおよび塩基配列の決定]

全長 cDNA のクローニングは Marathon cDNA Amplification Kit (商品名、
5 Clontech 社より販売)による 3' RACE 法を用いて、OM007 と同様の方
法で行なった。2 本鎖 cDNA を調製には、各クローンの由来、すなわち、
HAS303 の poly (A) ⁺RNA をより作製した。SST で得られた塩
基配列の情報に基づいて推定翻訳開始点 ATG 領域を含む 28mer のプラ
イマー OAF038-F1: 5' -AGAATGTGGAGCCATTG
10 AACAGGCTCC-3' (配列番号 26) を作製して、該キットに添付
されたアダプタープライマーとで PCR を行なった。クローン OAF038
に特異的に増幅された cDNA を OM007 と同様な手法でリクローニング
し、全塩基配列を決定し、配列番号 9 および 12 に示す cDNA 配列を得た
ので、それぞれのクローンを OAF038-Leu および OAF038-P
15 ro と名付けた。さらにオープンリーディングフレームを決定し、アミノ酸
に翻訳して各々配列番号 7、8 および 10、11 に示す配列を得た。

核酸配列データベースに登録されている既知の核酸配列に対して BLASTN お
よび FASTA により、またアミノ酸配列データベースに登録されている既知の
ポリペプチドのアミノ酸配列に対して BLASTX、BLASTP および FASTA により検
20 索した結果、本発明のポリペプチド OAF038-Leu、OAF038-
Pro およびそれぞれをコードする核酸配列と一致する配列はなかった。こ
のことから、本発明のポリペプチドは、新規の膜蛋白質であることが判明し
た。しかし、相同性検索の結果、BLASTX、BLASTP および FASTA は、クローン
OAF038-Leu および OAF038-Pro (配列番号 7 および 10
25 のアミノ酸配列 5 ~ 343 間の領域) とラット MCA-32 蛋白質 (Rat MCA-
32 protein, Genbank Accession U39546 のアミノ酸配列 42 ~ 268 間の領
域) の間に有為な相同性があることを示した。ポリペプチド OAF038-
Leu および OAF038-Pro は Rat MCA-32 protein と同様に、細胞外

領域に I g ドメインを、細胞質領域に S H 2 ドメインを持つタンパクであり、これらの相同性に基づいて、クローン O A F 0 3 8 - L e u および O A F 0 3 8 - P r o は、少なくとも上記の R a t M C A - 3 2 p r o t e i n と同様な活性を保持すると期待される。

5

実施例 4 : クローン O R 0 8 7 H

本発明のクローン O R 0 8 7 H に関する実施例は、O M 0 0 7 と同様な手法を用いたが、以下の点のみ異なる。

[p o l y (A) + R N A の調製]

10 CLONTECH よりヒト胎児肝臓 p o l y (A) + R N A (C L 6 5 2 7 - 1) を購入した。

[全長 c D N A のクローニングおよび塩基配列の決定]

全長 c D N A のクローニングは Marathon c D N A A m p l i f i c a t i o n K i t (商品名、Clontech 社より販売) による 3' R A C E 法を用いて、O M 0 0 7 と同様の方法で行なった。該キットの方法に従って各クローン由来、すなわちヒト胎児
15 肝臓の p o l y (A) + R N A をよりアダプターを連結した 2 本鎖 c D N A を調製した。S S T で得られた塩基配列の情報に基づいて推定翻訳開始点 A T G 領域を含む 2 7 m e r のプライマー O R 0 8 7 H - F 1 : 5' - T G A A G C C C T T G T C C G T A A G C C T T G A A C - 3' (配列番号 2 7) を作製して、該キットに添付されたアダプタープライマーとで P C R を行な
20 った。クローン O R 0 8 7 H に特異的に増幅された c D N A を O M 0 0 7 と同様な手法でリクローニングし、全塩基配列を決定し、配列番号 1 5 に示す c D N A 配列を得た。さらにオープンリーディングフレームを決定し、アミノ酸に翻訳して配列番号 1 3 および 1 4 に示す配列を得た。

核酸配列データベースに登録されている既知の核酸配列に対して B L A S T N お
25 よび F A S T A により、またアミノ酸配列データベースに登録されている既知のポリペプチドのアミノ酸配列に対して B L A S T X、B L A S T P および F A S T A により検索した結果、本発明のポリペプチド O R 0 8 7 H およびそれをコードする核酸配列と一致する配列はなかった。このことから、本発明のポリペプチドは、

新規の分泌蛋白質であることが判明した。しかし相同性検索の結果、BLASTX、BLASTP および FASTA は、クローンOR087H（配列番号13のアミノ酸配列1-115間の領域）とヒトラパミシン-FK506結合蛋白質（rapamycin- and FK506-binding protein[Homo sapiens], Genbank Accession M75099 のアミノ酸配列1~116間の領域）の間に有為な相同性があることを示した。これらの相同性に基づいて、クローンOR087Hは、少なくともFK結合蛋白質（FK-binding protein）ファミリーと同様な活性を保持すると期待される。

10 実施例5：クローンOA004-FGおよびOA004-LD

本発明のクローンOA004-FGおよびOA004-LDに関する実施例は、OM007と同様な手法を用いたが、以下の点のみ異なる。

[poly(A)+RNAの調製]

15 ヒトグリア芽腫細胞株T98G（ATCC No. CRL-1690）より TRIzol reagent（登録商標、GIBCOBRL より販売）を用いて全RNAを抽出し、mRNA Purification Kit（商品名、Pharmacia より販売）を用いて poly(A)⁺RNAを精製した。

[全長cDNAのクローニングおよび塩基配列の決定]

20 全長cDNAのクローニングはジーントラッパーcDNAポジティブセレクションシステム（GENETRAPPER cDNA Positive Selection System, 商品名、GIBCOBRL より販売）を用いて行なった。まず SuperScript Plasmid System for cDNA Synthesis and Plasmid Cloning（商品名、GIBCOBRL）を用いてヒトグリア芽腫細胞株T98Gの poly(A)⁺RNAよりプラスミド pSPORT 1（GIBCOBRL）をベクターとしてdT-primed cDNAライブラリーを作製した。つぎにSSTで得られた塩基配列の情報に基づいて27merのビオチン化プライマーOA004-F1：5' biotin-ATGCACATCTTC AAGCATGCTCAG-3'（配列番号28）を作製した後、GeneTrapper

25 キットの方法にしたがってビオチン化プライマーと特異的にハイブリダイズするプラスミドを上記のcDNAライブラリーから回収し、大腸菌DH10

Bに形質転換した。さらにランダムプライマー・DNAラベリングキット (Random Primer DNA Labeling kit, 商品名、宝酒造より販売) を用いて ^{32}P -dCTPでラベルしたOA004 SST cDNAをプローブとして、公知の方法によりコロニーハイブリダイゼーションを行ない、陽性クローンを単離して、プラスミドを調製した。初めに5'側の塩基配列を決定して OA004 SST cDNAの塩基配列が存在することを確認した後、全塩基配列を決定し、配列番号18および21に示すcDNA配列を得たので、それぞれOA004-FGおよびOA004-LDと名付けた。さらにオープンリーディングフレームを決定し、アミノ酸に翻訳して各々配列番号16、17および19、20に示す配列を得た。

核酸配列データベースに登録されている既知の核酸配列に対して BLASTN および FASTA により、またアミノ酸配列データベースに登録されている既知のポリペプチドのアミノ酸配列に対して BLASTX、BLASTP および FASTA により検索した結果、本発明のポリペプチドOA004-FG、OA004-LDおよびそれぞれをコードする核酸配列と一致する配列はなかった。このことから、本発明のポリペプチドは、新規の膜蛋白質であることが判明した。しかし、相同性検索の結果、BLASTX、BLASTP および FASTA は、クローンOA004-FGおよびOA004-LD (配列番号16および19のアミノ酸配列151~353間の領域) とシーエレガンス 52.8 kD蛋白質 (Hypothetical 52.8kD protein[Caenorhabditis elegans], SwissProt Accession YJ95_CAEEL のアミノ酸配列238~453間の領域) の間に有意な相同性があることを示した。また、クローンOA004-FGおよびOA004-LD (配列番号16および19のアミノ酸配列236~319間の領域) とヒトプレゼニン2 (presenillin-2[Homo sapiens], Genbank Accession A56993 のアミノ酸配列340~416間の領域) の間にも有為と考えられる相同性があることを示した。これらの相同性に基づいて、クローンOA004-FGおよびOA004-LDは、少なくとも presenillin ファミリーと同様な活性を保持すると期待される。

請求の範囲

1. 実質的に純粋な形である配列番号 1、4、7、10、13、16 または 19 で示されるアミノ酸配列からなるポリペプチド、またはそのホモロ
5 グ、そのフラグメントまたはそのフラグメントのホモログからなるポリペ
プチド。
2. 配列番号 1、4、7、10、13、16 または 19 で示されるアミノ
酸配列からなる請求の範囲第 1 項記載のポリペプチド。
3. 請求の範囲第 1 項に記載されたポリペプチドをコードする cDNA。
- 10 4. 配列番号 2、5、8、11、14、17 または 20 で示される塩基配
列を有する請求の範囲第 3 項記載の cDNA、またはその配列に選択的にハ
イブリダイズするフラグメントからなる cDNA。
5. 配列番号 3、6、9、12、15、18 または 21 で示される塩基配
列を有する請求の範囲第 3 項記載の cDNA、またはその配列に選択的にハ
15 イブリダイズするフラグメントからなる cDNA。
6. 請求の範囲第 3 項乃至第 5 項のいずれかの項に記載の cDNA からな
る複製または発現ベクター。
7. 請求の範囲第 6 項記載の複製または発現ベクターで形質転換された宿
主細胞。
- 20 8. 請求の範囲第 1 項または第 2 項に記載されたポリペプチドを発現させ
るための条件下で請求の範囲第 7 項記載の宿主細胞を培養することからなる
請求の範囲第 1 項または第 2 項に記載のポリペプチドの製造方法。
9. 請求の範囲第 1 項または第 2 項に記載されたポリペプチドのモノクロ
ーナルまたはポリクローナル抗体。
- 25 10. 請求の範囲第 1 項または第 2 項に記載されたポリペプチドまたは請
求の範囲第 9 項記載の抗体および薬学的に許容される賦形剤および／または
担体を含有することを特徴とする薬学的組成物。

配列表

Sequence Listing

<110> Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Novel polypeptides, cDNA coding these polypeptides and Use thereof

<130> ONF-2852PCT

<150> JP 9-358811

<151> 1997-12-26

<160> 28

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 777

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Asn Ala Asn Lys Asp Glu Arg Leu Lys Ala Arg Ser Gln Asp Phe
-36 -35 -30 -25

His Leu Phe Pro Ala Leu Met Met Leu Ser Met Thr Met Leu Phe Leu
-20 -15 -10 -5

Pro Val Thr Gly Thr Leu Lys Gln Asn Ile Pro Arg Leu Lys Leu Thr
1 5 10

Tyr Lys Asp Leu Leu Leu Ser Asn Ser Cys Ile Pro Phe Leu Gly Ser
15 20 25

Ser Glu Gly Leu Asp Phe Gln Thr Leu Leu Leu Asp Glu Glu Arg Gly
30 35 40

Arg Leu Leu Leu Gly Ala Lys Asp His Ile Phe Leu Leu Ser Leu Val
45 50 55 60

Asp Leu Asn Lys Asn Phe Lys Lys Ile Tyr Trp Pro Ala Ala Lys Glu
65 70 75

Arg Val Glu Leu Cys Lys Leu Ala Gly Lys Asp Ala Asn Thr Glu Cys
80 85 90

Ala Asn Phe Ile Arg Val Leu Gln Pro Tyr Asn Lys Thr His Ile Tyr
95 100 105

Val Cys Gly Thr Gly Ala Phe His Pro Ile Cys Gly Tyr Ile Asp Leu
110 115 120

Gly Val Tyr Lys Glu Asp Ile Ile Phe Lys Leu Asp Thr Arg Asn Leu
125 130 135 140

Glu Ser Gly Arg Leu Lys Cys Pro Phe Asp Pro Gln Gln Pro Phe Ala
145 150 155

Ser Val Met Thr Asp Glu Tyr Leu Tyr Ser Gly Thr Ala Ser Asp Phe
160 165 170

Leu Gly Lys Asp Thr Ala Phe Thr Arg Ser Leu Gly Pro Thr His Asp
175 180 185

His His Tyr Ile Arg Thr Asp Ile Ser Glu His Tyr Trp Leu Asn Gly
190 195 200

Ala Lys Phe Ile Gly Thr Phe Phe Ile Pro Asp Thr Tyr Asn Pro Asp
205 210 215 220

Asp Asp Lys Ile Tyr Phe Phe Phe Arg Glu Ser Ser Gln Glu Gly Ser
225 230 235

Thr Ser Asp Lys Thr Ile Leu Ser Arg Val Gly Arg Val Cys Lys Asn
240 245 250

Asp Val Gly Gly Gln Arg Ser Leu Ile Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu
255 260 265

Lys Ala Arg Leu Ile Cys Ser Ile Pro Gly Ser Asp Gly Ala Asp Thr
270 275 280

Tyr Phe Asp Glu Leu Gln Asp Ile Tyr Leu Leu Pro Thr Arg Asp Glu
285 290 295 300

Arg Asn Pro Val Val Tyr Gly Val Phe Thr Thr Thr Ser Ser Ile Phe
305 310 315

Lys Gly Ser Ala Val Cys Val Tyr Ser Met Ala Asp Ile Arg Ala Val
320 325 330

Phe Asn Gly Pro Tyr Ala His Lys Glu Ser Ala Asp His Arg Trp Val
335 340 345

Gln Tyr Asp Gly Arg Ile Pro Tyr Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser
350 355 360

Lys Thr Tyr Asp Pro Leu Ile Lys Ser Thr Arg Asp Phe Pro Asp Asp
365 370 375 380

Val Ile Ser Phe Ile Lys Arg His Ser Val Met Tyr Lys Ser Val Tyr
385 390 395

Pro Val Ala Gly Gly Pro Thr Phe Lys Arg Ile Asn Val Asp Tyr Arg
400 405 410

Leu Thr Gln Ile Val Val Asp His Val Ile Ala Glu Asp Gly Gln Tyr
415 420 425

Asp Val Met Phe Leu Gly Thr Asp Ile Gly Thr Val Leu Lys Val Val
430 435 440

Ser Ile Ser Lys Glu Lys Trp Asn Met Glu Glu Val Val Leu Glu Glu
445 450 455 460

Leu Gln Ile Phe Lys His Ser Ser Ile Ile Leu Asn Met Glu Leu Ser
465 470 475

Leu Lys Gln Gln Gln Leu Tyr Ile Gly Ser Arg Asp Gly Leu Val Gln
480 485 490

Leu Ser Leu His Arg Cys Asp Thr Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Asp Cys
495 500 505

Cys Leu Ala Arg Asp Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Asn Ala Cys Ser
510 515 520

Arg Tyr Ala Pro Thr Ser Lys Arg Arg Ala Arg Arg Gln Asp Val Lys
525 530 535 540

Tyr Gly Asp Pro Ile Thr Gln Cys Trp Asp Ile Glu Asp Ser Ile Ser
545 550 555

His Glu Thr Ala Asp Glu Lys Val Ile Phe Gly Ile Glu Phe Asn Ser
560 565 570

Thr Phe Leu Glu Cys Ile Pro Lys Ser Gln Gln Ala Thr Ile Lys Trp
575 580 585

Tyr Ile Gln Arg Ser Gly Asp Glu His Arg Glu Glu Leu Lys Pro Asp
590 595 600

Glu Arg Ile Ile Lys Thr Glu Tyr Gly Leu Leu Ile Arg Ser Leu Gln
605 610 615 620

Lys Lys Asp Ser Gly Met Tyr Tyr Cys Lys Ala Gln Glu His Thr Phe
625 630 635

Ile His Thr Ile Val Lys Leu Thr Leu Asn Val Ile Glu Asn Glu Gln
640 645 650

Met Glu Asn Thr Gln Arg Ala Glu His Glu Glu Gly Gln Val Lys Asp
655 660 665

Leu Leu Ala Glu Ser Arg Leu Arg Tyr Lys Asp Tyr Ile Gln Ile Leu
670 675 680

Ser Ser Pro Asn Phe Ser Leu Asp Gln Tyr Cys Glu Gln Met Trp His
685 690 695 700

Arg Glu Lys Arg Arg Gln Arg Asn Lys Gly Gly Pro Lys Trp Lys His
705 710 715

Met Gln Glu Met Lys Lys Lys Arg Asn Arg Arg His His Arg Asp Leu
720 725 730

Asp Glu Leu Pro Arg Ala Val Ala Thr
735 740

<210> 2

<211> 2331

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

| | |
|--|------|
| ATGAATGCTA ATAAAGATGA AAGACTTAAA GCCAGAAGCC AAGATTTTCA CCTTTTTCCT | 60 |
| GCTTTGATGA TGCTAAGCAT GACCATGTTG TTTCTTCCAG TCACTGGCAC TTTGAAGCAA | 120 |
| AATATTCCAA GACTCAAGCT AACCTACAAA GACTTGCTGC TTTCAAATAG CTGTATTCCC | 180 |
| TTTTTGGGTT CATCAGAAGG ACTGGATTTT CAAACTCTTC TCTTAGATGA GGAAAGAGGC | 240 |
| AGGCTGCTCT TGGGAGCCAA AGACCACATC TTTCTACTCA GTCTGGTTGA CTAAACAAA | 300 |
| AATTTTAAGA AGATTTATTG GCCTGCTGCA AAGGAACGGG TGGAATTATG TAAATTAGCT | 360 |
| GGGAAAGATG CCAATACAGA ATGTGCAAAT TTCATCAGAG TACTTCAGCC CTATAACAAA | 420 |
| ACTCACATAT ATGTGTGTGG AACTGGAGCA TTTTCATCCAA TATGTGGGTA TATTGATCTT | 480 |
| GGAGTCTACA AGGAGGATAT TATATTCAA CTAGACACAC GTAATTTGGA GTCTGGCAGA | 540 |
| CTGAAATGTC CTTTCGATCC TCAGCAGCCT TTTGCTTCAG TAATGACAGA TGAGTACCTC | 600 |
| TACTCTGGAA CAGCTTCTGA TTTCTTGGC AAAGATACTG CATTCACTCG ATCCCTTGGG | 660 |
| CCTACTCATG ACCACCACTA CATCAGAACT GACATTTTCAG AGCACTACTG GCTCAATGGA | 720 |
| GCAAAATTTA TTGGAACTTT CTTCATACCA GACACCTACA ATCCAGATGA TGATAAAATA | 780 |
| TATTTCTTCT TTCGTGAATC ATCTCAAGAA GGCAGTACCT CCGATAAAAC CATCCTTTCT | 840 |
| CGAGTTGGAA GAGTTTGTA GAATGATGTA GGAGGACAAC GCAGCCTGAT AAACAAGTGG | 900 |
| ACGACTTTTC TTAAGGCCAG ACTGATTTGC TCAATTCCTG GAAGTGATGG GGCAGATACT | 960 |
| TACTTTGATG AGCTTCAAGA TATTTATTTA CTCCCCACAA GAGATGAAAG AAATCCTGTA | 1020 |
| GTATATGGAG TCTTTACTAC AACCAGCTCC ATCTTCAAAG GCTCTGCTGT TTGTGTGTAT | 1080 |
| AGCATGGCTG ACATCAGAGC AGTTTTTAAT GGTCCATATG CTCATAAGGA AAGTGCAGAC | 1140 |
| CATCGTTGGG TGCAGTATGA TGGGAGAATT CCTTATCCAC GGCCTGGTAC ATGTCCAAGC | 1200 |
| AAAACCTATG ACCCACTGAT TAAGTCCACC CGAGATTTTC CAGATGATGT CATCAGTTTC | 1260 |
| ATAAAGCGGC ACTCTGTGAT GTATAAGTCC GTATACCCAG TTGCAGGAGG ACCAACGTTC | 1320 |

AAGAGAATCA ATGTGGATTA CAGACTGACA CAGATAGTGG TGGATCATGT CATTGCAGAA 1380
GATGGCCAGT ACGATGTAAT GTTCTTGA ACAGACATTG GAACTGTCCT CAAAGTTGTC 1440
AGCATTTCAA AGGAAAAGTG GAATATGGAA GAGGTAGTGC TGGAGGAGTT GCAGATATTC 1500
AAGCACTCAT CAATCATCTT GAACATGGAA TTGTCTCTGA AGCAGCAACA ATTGTACATT 1560
GGTTCCCGAG ATGGATTAGT TCAGCTCTCC TTGCACAGAT GCGACACTTA TGGGAAAGCT 1620
TGCGCAGACT GTTGTCTTGC CAGAGACCCC TACTGTGCCT GGGATGGAAA TGCATGCTCT 1680
CGATATGCTC CTACTTCTAA AAGGAGAGCT AGACGCCAAG ATGTAAAATA TGGCGACCCA 1740
ATCACCCAGT GCTGGGACAT CGAAGACAGC ATTAGTCATG AACTGCTGA TGAAAAGGTG 1800
ATTTTTGGCA TTGAATTTAA CTCAACCTTT CTGGAATGTA TACCTAAATC CCAACAAGCA 1860
ACTATTAAAT GGTATATCCA GAGGTCAGGG GATGAGCATC GAGAGGAGTT GAAGCCCGAT 1920
GAAAGAATCA TCAAAACGGA ATATGGGCTA CTGATTGCGAA GTTTGCAGAA GAAGGATTCT 1980
GGGATGTATT ACTGCAAAGC CCAGGAGCAC ACTTTCATCC ACACCATAGT GAAGCTGACT 2040
TTGAATGTCA TTGAGAATGA ACAGATGGAA AATACCCAGA GGGCAGAGCA TGAGGAGGGG 2100
CAGGTCAAGG ATCTATTGGC TGAGTCACGG TTGAGATACA AAGACTACAT CCAAATCCTT 2160
AGCAGCCCAA ACTTCAGCCT CGACCAGTAC TGCGAACAGA TGTGGCACAG GGAGAAGCGG 2220
AGACAGAGAA ACAAGGGGGG CCCAAAGTGG AAGCACATGC AGGAAATGAA GAAGAAACGA 2280
AATCGAAGAC ATCACAGAGA CCTGGATGAG CTCCTAGAG CTGTAGCCAC G 2331

<210> 3

<211> 3880

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Origin; human brain - derived clone OM007

<220>

<221> CDS

<222> (88)..(2418)

<220>

<221> sig peptide

<222> (88)..(195)

<220>

<221> mat peptide

<222> (196)..(2418)

<400> 3

CACCTTACCA ACTGCAGATC TTGGGACTCA TCAGCCTCAA TAATTATATT AAATTAACAC 60

CATTTGAAAG AGAACATTGT TTTCATC ATG AAT GCT AAT AAA GAT GAA AGA 111

Met Asn Ala Asn Lys Asp Glu Arg

-36 -35 -30

CTT AAA GCC AGA AGC CAA GAT TTT CAC CTT TTT CCT GCT TTG ATG ATG 159

Leu Lys Ala Arg Ser Gln Asp Phe His Leu Phe Pro Ala Leu Met Met

-25 -20 -15

CTA AGC ATG ACC ATG TTG TTT CTT CCA GTC ACT GGC ACT TTG AAG CAA 207

Leu Ser Met Thr Met Leu Phe Leu Pro Val Thr Gly Thr Leu Lys Gln

-10 -5 1

AAT ATT CCA AGA CTC AAG CTA ACC TAC AAA GAC TTG CTG CTT TCA AAT 255

Asn Ile Pro Arg Leu Lys Leu Thr Tyr Lys Asp Leu Leu Leu Ser Asn

5 10 15 20

AGC TGT ATT CCC TTT TTG GGT TCA TCA GAA GGA CTG GAT TTT CAA ACT 303

Ser Cys Ile Pro Phe Leu Gly Ser Ser Glu Gly Leu Asp Phe Gln Thr

25 30 35

CTT CTC TTA GAT GAG GAA AGA GGC AGG CTG CTC TTG GGA GCC AAA GAC 351

Leu Leu Leu Asp Glu Glu Arg Gly Arg Leu Leu Leu Gly Ala Lys Asp

40 45 50

CAC ATC TTT CTA CTC AGT CTG GTT GAC TTA AAC AAA AAT TTT AAG AAG 399

His Ile Phe Leu Leu Ser Leu Val Asp Leu Asn Lys Asn Phe Lys Lys

55 60 65

ATT TAT TGG CCT GCT GCA AAG GAA CGG GTG GAA TTA TGT AAA TTA GCT 447

Ile Tyr Trp Pro Ala Ala Lys Glu Arg Val Glu Leu Cys Lys Leu Ala

70 75 80

GGG AAA GAT GCC AAT ACA GAA TGT GCA AAT TTC ATC AGA GTA CTT CAG 495

| | |
|---|------|
| Gly Lys Asp Ala Asn Thr Glu Cys Ala Asn Phe Ile Arg Val Leu Gln | |
| 85 90 95 100 | |
| CCC TAT AAC AAA ACT CAC ATA TAT GTG TGT GGA ACT GGA GCA TTT CAT | 543 |
| Pro Tyr Asn Lys Thr His Ile Tyr Val Cys Gly Thr Gly Ala Phe His | |
| 105 110 115 | |
| CCA ATA TGT GGG TAT ATT GAT CTT GGA GTC TAC AAG GAG GAT ATT ATA | 591 |
| Pro Ile Cys Gly Tyr Ile Asp Leu Gly Val Tyr Lys Glu Asp Ile Ile | |
| 120 125 130 | |
| TTC AAA CTA GAC ACA CGT AAT TTG GAG TCT GGC AGA CTG AAA TGT CCT | 639 |
| Phe Lys Leu Asp Thr Arg Asn Leu Glu Ser Gly Arg Leu Lys Cys Pro | |
| 135 140 145 | |
| TTC GAT CCT CAG CAG CCT TTT GCT TCA GTA ATG ACA GAT GAG TAC CTC | 687 |
| Phe Asp Pro Gln Gln Pro Phe Ala Ser Val Met Thr Asp Glu Tyr Leu | |
| 150 155 160 | |
| TAC TCT GGA ACA GCT TCT GAT TTC CTT GGC AAA GAT ACT GCA TTC ACT | 735 |
| Tyr Ser Gly Thr Ala Ser Asp Phe Leu Gly Lys Asp Thr Ala Phe Thr | |
| 165 170 175 180 | |
| CGA TCC CTT GGG CCT ACT CAT GAC CAC CAC TAC ATC AGA ACT GAC ATT | 783 |
| Arg Ser Leu Gly Pro Thr His Asp His His Tyr Ile Arg Thr Asp Ile | |
| 185 190 195 | |
| TCA GAG CAC TAC TGG CTC AAT GGA GCA AAA TTT ATT GGA ACT TTC TTC | 831 |
| Ser Glu His Tyr Trp Leu Asn Gly Ala Lys Phe Ile Gly Thr Phe Phe | |
| 200 205 210 | |
| ATA CCA GAC ACC TAC AAT CCA GAT GAT GAT AAA ATA TAT TTC TTC TTT | 879 |
| Ile Pro Asp Thr Tyr Asn Pro Asp Asp Asp Lys Ile Tyr Phe Phe Phe | |
| 215 220 225 | |
| CGT GAA TCA TCT CAA GAA GGC AGT ACC TCC GAT AAA ACC ATC CTT TCT | 927 |
| Arg Glu Ser Ser Gln Glu Gly Ser Thr Ser Asp Lys Thr Ile Leu Ser | |
| 230 235 240 | |
| CGA GTT GGA AGA GTT TGT AAG AAT GAT GTA GGA GGA CAA CGC AGC CTG | 975 |
| Arg Val Gly Arg Val Cys Lys Asn Asp Val Gly Gly Gln Arg Ser Leu | |
| 245 250 255 260 | |
| ATA AAC AAG TGG ACG ACT TTT CTT AAG GCC AGA CTG ATT TGC TCA ATT | 1023 |
| Ile Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys Ala Arg Leu Ile Cys Ser Ile | |
| 265 270 275 | |

| | |
|---|------|
| CCT GGA AGT GAT GGG GCA GAT ACT TAC TTT GAT GAG CTT CAA GAT ATT Pro Gly Ser Asp Gly Ala Asp Thr Tyr Phe Asp Glu Leu Gln Asp Ile 280 285 290 | 1071 |
| TAT TTA CTC CCC ACA AGA GAT GAA AGA AAT CCT GTA GTA TAT GGA GTC Tyr Leu Leu Pro Thr Arg Asp Glu Arg Asn Pro Val Val Tyr Gly Val 295 300 305 | 1119 |
| TTT ACT ACA ACC AGC TCC ATC TTC AAA GGC TCT GCT GTT TGT GTG TAT Phe Thr Thr Thr Ser Ser Ile Phe Lys Gly Ser Ala Val Cys Val Tyr 310 315 320 | 1167 |
| AGC ATG GCT GAC ATC AGA GCA GTT TTT AAT GGT CCA TAT GCT CAT AAG Ser Met Ala Asp Ile Arg Ala Val Phe Asn Gly Pro Tyr Ala His Lys 325 330 335 340 | 1215 |
| GAA AGT GCA GAC CAT CGT TGG GTG CAG TAT GAT GGG AGA ATT CCT TAT Glu Ser Ala Asp His Arg Trp Val Gln Tyr Asp Gly Arg Ile Pro Tyr 345 350 355 | 1263 |
| CCA CGG CCT GGT ACA TGT CCA AGC AAA ACC TAT GAC CCA CTG ATT AAG Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser Lys Thr Tyr Asp Pro Leu Ile Lys 360 365 370 | 1311 |
| TCC ACC CGA GAT TTT CCA GAT GAT GTC ATC AGT TTC ATA AAG CGG CAC Ser Thr Arg Asp Phe Pro Asp Asp Val Ile Ser Phe Ile Lys Arg His 375 380 385 | 1359 |
| TCT GTG ATG TAT AAG TCC GTA TAC CCA GTT GCA GGA GGA CCA ACG TTC Ser Val Met Tyr Lys Ser Val Tyr Pro Val Ala Gly Gly Pro Thr Phe 390 395 400 | 1407 |
| AAG AGA ATC AAT GTG GAT TAC AGA CTG ACA CAG ATA GTG GTG GAT CAT Lys Arg Ile Asn Val Asp Tyr Arg Leu Thr Gln Ile Val Val Asp His 405 410 415 420 | 1455 |
| GTC ATT GCA GAA GAT GGC CAG TAC GAT GTA ATG TTT CTT GGA ACA GAC Val Ile Ala Glu Asp Gly Gln Tyr Asp Val Met Phe Leu Gly Thr Asp 425 430 435 | 1503 |
| ATT GGA ACT GTC CTC AAA GTT GTC AGC ATT TCA AAG GAA AAG TGG AAT Ile Gly Thr Val Leu Lys Val Val Ser Ile Ser Lys Glu Lys Trp Asn 440 445 450 | 1551 |

| | |
|---|------|
| ATG GAA GAG GTA GTG CTG GAG GAG TTG CAG ATA TTC AAG CAC TCA TCA Met Glu Glu Val Val Leu Glu Glu Leu Gln Ile Phe Lys His Ser Ser 455 460 465 | 1599 |
| ATC ATC TTG AAC ATG GAA TTG TCT CTG AAG CAG CAA CAA TTG TAC ATT Ile Ile Leu Asn Met Glu Leu Ser Leu Lys Gln Gln Gln Leu Tyr Ile 470 475 480 | 1647 |
| GGT TCC CGA GAT GGA TTA GTT CAG CTC TCC TTG CAC AGA TGC GAC ACT Gly Ser Arg Asp Gly Leu Val Gln Leu Ser Leu His Arg Cys Asp Thr 485 490 495 500 | 1695 |
| TAT GGG AAA GCT TGC GCA GAC TGT TGT CTT GCC AGA GAC CCC TAC TGT Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Asp Cys Cys Leu Ala Arg Asp Pro Tyr Cys 505 510 515 | 1743 |
| GCC TGG GAT GGA AAT GCA TGC TCT CGA TAT GCT CCT ACT TCT AAA AGG Ala Trp Asp Gly Asn Ala Cys Ser Arg Tyr Ala Pro Thr Ser Lys Arg 520 525 530 | 1791 |
| AGA GCT AGA CGC CAA GAT GTA AAA TAT GGC GAC CCA ATC ACC CAG TGC Arg Ala Arg Arg Gln Asp Val Lys Tyr Gly Asp Pro Ile Thr Gln Cys 535 540 545 | 1839 |
| TGG GAC ATC GAA GAC AGC ATT AGT CAT GAA ACT GCT GAT GAA AAG GTG Trp Asp Ile Glu Asp Ser Ile Ser His Glu Thr Ala Asp Glu Lys Val 550 555 560 | 1887 |
| ATT TTT GGC ATT GAA TTT AAC TCA ACC TTT CTG GAA TGT ATA CCT AAA Ile Phe Gly Ile Glu Phe Asn Ser Thr Phe Leu Glu Cys Ile Pro Lys 565 570 575 580 | 1935 |
| TCC CAA CAA GCA ACT ATT AAA TGG TAT ATC CAG AGG TCA GGG GAT GAG Ser Gln Gln Ala Thr Ile Lys Trp Tyr Ile Gln Arg Ser Gly Asp Glu 585 590 595 | 1983 |
| CAT CGA GAG GAG TTG AAG CCC GAT GAA AGA ATC ATC AAA ACG GAA TAT His Arg Glu Glu Leu Lys Pro Asp Glu Arg Ile Ile Lys Thr Glu Tyr 600 605 610 | 2031 |
| GGG CTA CTG ATT CGA AGT TTG CAG AAG AAG GAT TCT GGG ATG TAT TAC Gly Leu Leu Ile Arg Ser Leu Gln Lys Lys Asp Ser Gly Met Tyr Tyr 615 620 625 | 2079 |

| | |
|---|------|
| TGC AAA GCC CAG GAG CAC ACT TTC ATC CAC ACC ATA GTG AAG CTG ACT Cys Lys Ala Gln Glu His Thr Phe Ile His Thr Ile Val Lys Leu Thr 630 635 640 | 2127 |
| TTG AAT GTC ATT GAG AAT GAA CAG ATG GAA AAT ACC CAG AGG GCA GAG Leu Asn Val Ile Glu Asn Glu Gln Met Glu Asn Thr Gln Arg Ala Glu 645 650 655 660 | 2175 |
| CAT GAG GAG GGG CAG GTC AAG GAT CTA TTG GCT GAG TCA CGG TTG AGA His Glu Glu Gly Gln Val Lys Asp Leu Leu Ala Glu Ser Arg Leu Arg 665 670 675 | 2223 |
| TAC AAA GAC TAC ATC CAA ATC CTT AGC AGC CCA AAC TTC AGC CTC GAC Tyr Lys Asp Tyr Ile Gln Ile Leu Ser Ser Pro Asn Phe Ser Leu Asp 680 685 690 | 2271 |
| CAG TAC TGC GAA CAG ATG TGG CAC AGG GAG AAG CGG AGA CAG AGA AAC Gln Tyr Cys Glu Gln Met Trp His Arg Glu Lys Arg Arg Gln Arg Asn 695 700 705 | 2319 |
| AAG GGG GGC CCA AAG TGG AAG CAC ATG CAG GAA ATG AAG AAG AAA CGA Lys Gly Gly Pro Lys Trp Lys His Met Gln Glu Met Lys Lys Lys Arg 710 715 720 | 2367 |
| AAT CGA AGA CAT CAC AGA GAC CTG GAT GAG CTC CCT AGA GCT GTA GCC Asn Arg Arg His His Arg Asp Leu Asp Glu Leu Pro Arg Ala Val Ala 725 730 735 740 | 2415 |
| ACG TAGTTTTCTA CTTAATTTAA AGAAAAGAAT TCCTTACCTA TAAAAACATT Thr | 2468 |
| GCCTTCTGTT TTGTATATCC CTTATAGTAA TTCATAAATG CTTCCCATGG AGTTTGTCTA | 2528 |
| AGGCACAAGA CAATAATCTG AATAAGACAA TATGTGATGA ATATAAGAAA GGGCAAAAAA | 2588 |
| TTCATTTGAA CCAGTTTTCC AAGAACAAAT CTTGCACAAG CAAAGTATAA GAATTATCCT | 2648 |
| AAAAATAGGG GGTTCACAGT TGTAATGTT TTATGTTTTG AGTTTTGGAA TTTATTGTCA | 2708 |
| TGTAAATAGT TGAGCTAAGC AAGCCCCGAA TTTGATAGTG TATAAGGTGC TTTATTCCCT | 2768 |
| CGAATGTCCA TTAAGCATGG AATTTACCAT GCAGTTGTGC TATGTTCTTA TGAACAGATA | 2828 |
| TATCATTCCT ATTGAGAACC AGCTACCTTG TGGTAGGGAA TAAGAGGTCA GACACAAATT | 2888 |
| AAGACAACCTC CCATTATCAA CAGGAACTTT CTCAGTGAGC CATTCACTCC TGGAGAATGG | 2948 |

TATAGGAATT TGGAGAGGTG CATTATTTCT TTCTGGCCAC TGGGGTTAAA TTTAGTGTAC 3008
TACAACATTG ATTTACTGAA GGGCACTAAT GTTTCCCCCA GGATTCTAT TGACTAGTCA 3068
GGAGTAACAG GTTCACAGAG AGAAGTTGGT GCTTAGTTAT GTGTTTTTTA GAGTATATAC 3128
TAAGCTCTAC AGGGACAGAA TGCTTAATAA ATACTTTAAT AAGATATGGG AAAATATTTT 3188
AATAAAACAA GGAAAAACATA ATGATGTATA ATGCATCCTG ATGGGAAGGC ATGCAGATGG 3248
GATTTGTTAG AAGACAGAAG GAAAGACAGC CATAAATTCT GGCTTTGGGG AAAACTCATA 3308
TCCCCATGAA AAGGAAGAAC AATCACAAAT AAAGTGAGAG TAATGTAATG GAGCTCTTTT 3368
CACTAGGGTA TAAGTAGCTG CCAATTTGTA ATTCATCTGT TAAAAAAAT CTAGATTATA 3428
ACAAACTGCT AGCAAAATCT GAGGAAACAT AAATTCTTCT GAAGAATCAT AGGAAGAGTA 3488
GACATTTTAT TTATAACCAA TGATATTTCA GTATATATTT TCTCTCTTTT AAAAAATATT 3548
TATCATACTC TGTATATTAT TTCTTTTTAC TGCCTTTATT CTCTCCTGTA TATTGGATTT 3608
TGTGATTATA TTTGAGTGAA TAGGAGAAAA CAATATATAA CACACAGAGA ATTAAGAAAA 3668
TGACATTTCT GGGGAGTGGG GATATATATT TGTGAATAA CAGAACGAGT GTAAAATTTT 3728
AACACGGAA AGGGTTAAAT TAACTCTTTG ACATCTTCAC TCAACCTTTT CTCATTGCTG 3788
AGTTAATCTG TTGTAATTGT AGTATTGTTT TTGTAATTTA ACAATAAATA AGCCTGCTAC 3848
ATGTAAAAAG AACCAAAAAA AAAAAAAAAA AA 3880

<210> 4

<211> 356

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met His His Gln Trp Leu Leu Ala Ala Cys Phe Trp Val Ile Phe
-17 -15 -10 -5

Met Phe Met Val Ala Ser Lys Phe Ile Thr Leu Thr Phe Lys Asp Pro
1 5 10 15

Asp Val Tyr Ser Ala Lys Gln Glu Phe Leu Phe Leu Thr Thr Met Pro
 20 25 30

Glu Val Arg Lys Leu Pro Glu Glu Lys His Ile Pro Glu Glu Leu Lys
 35 40 45

Pro Thr Gly Lys Glu Leu Pro Asp Ser Gln Leu Val Gln Pro Leu Val
 50 55 60

Tyr Met Glu Arg Leu Glu Leu Ile Arg Asn Val Cys Arg Asp Asp Ala
 65 70 75

Leu Lys Asn Leu Ser His Thr Pro Val Ser Lys Phe Val Leu Asp Arg
 80 85 90 95

Ile Phe Val Cys Asp Lys His Lys Ile Leu Phe Cys Gln Thr Pro Lys
 100 105 110

Val Gly Asn Thr Gln Trp Lys Lys Val Leu Ile Val Leu Asn Gly Ala
 115 120 125

Phe Ser Ser Ile Glu Glu Ile Pro Glu Asn Val Val His Asp His Glu
 130 135 140

Lys Asn Gly Leu Pro Arg Leu Ser Ser Phe Ser Asp Ala Glu Ile Gln
 145 150 155

Lys Arg Leu Lys Thr Tyr Phe Lys Phe Phe Ile Val Arg Asp Pro Phe
 160 165 170 175

Glu Arg Leu Ile Ser Ala Phe Lys Asp Lys Phe Val His Asn Pro Arg
 180 185 190

Phe Glu Pro Trp Tyr Arg His Glu Ile Ala Pro Gly Ile Ile Arg Lys
 195 200 205

Tyr Arg Arg Asn Arg Thr Glu Thr Arg Gly Ile Gln Phe Glu Asp Phe
 210 215 220

Val Arg Tyr Leu Gly Asp Pro Asn His Arg Trp Leu Asp Leu Gln Phe
 225 230 235

Gly Asp His Ile Ile His Trp Val Thr Tyr Val Glu Leu Cys Ala Pro
 240 245 250 255

Cys Glu Ile Met Tyr Ser Val Ile Gly His His Glu Thr Leu Glu Asp
260 265 270

Asp Ala Pro Tyr Ile Leu Lys Glu Ala Gly Ile Asp His Leu Val Ser
275 280 285

Tyr Pro Thr Ile Pro Pro Gly Ile Thr Val Tyr Asn Arg Thr Lys Val
290 295 300

Glu His Tyr Phe Leu Gly Ile Ser Lys Arg Asp Ile Arg Arg Leu Tyr
305 310 315

Ala Arg Phe Glu Gly Asp Phe Lys Leu Phe Gly Tyr Gln Lys Pro Asp
320 325 330 335

Phe Leu Leu Asn

<210> 5

<211> 1068

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

| | |
|---|-----|
| ATGCACCACC AGTGGCTTCT GCTGGCCGCA TGCTTTTGGG TGATTTTCAT GTTCATGGTG | 60 |
| GCTAGCAAGT TCATCACGTT GACCTTTAAA GACCCAGATG TGTACAGTGC CAAACAGGAG | 120 |
| TTTCTGTTCC TGACAACCAT GCCGGAAGTG AGGAAGTTGC CAGAAGAGAA GCACATTCCT | 180 |
| GAGGAACTGA AGCCAACTGG GAAGGAGCTT CCAGACAGCC AGCTCGTTCA GCCCCTGGTC | 240 |
| TACATGGAGC GCCTGGAAC CATCAGAAAC GTCTGCAGGG ATGATGCCCT GAAGAATCTC | 300 |
| TCGCACACTC CTGTCTCCAA GTTTGTCCTG GACCGAATAT TTGTCTGTGA CAAGCACAAG | 360 |
| ATTCTTTTCT GCCAGACTCC CAAAGTGGGC AACACCCAGT GGAAGAAAGT GCTGATTGTT | 420 |
| CTAAATGGAG CATTTTCTTC CATTGAGGAG ATCCCCGAAA ACGTGGTGCA CGACCACGAG | 480 |
| AAGAACGGCC TTCCTCGGCT CTCTTCCTTC AGTGATGCAG AAATTCAGAA GCGATTGAAA | 540 |
| ACATACTTCA AGTTTTTTAT TGTAAGAGAT CCCTTCGAAA GACTTATTTT TGCATTTAAG | 600 |
| GATAAATTTG TTCACAATCC CCGGTTTGAG CCTTGGTACA GGCATGAGAT TGCTCCTGGC | 660 |

ATCATCAGAA AATACAGGAG GAACCGGACA GAGACCCGGG GGATCCAGTT TGAAGATTTC 720
 GTGCGCTACC TCGGCGATCC GAACCACAGA TGGCTAGACC TTCAGTTTGG GGACCACATC 780
 ATTCACTGGG TGACGTATGT AGAGCTCTGT GCTCCCTGTG AGATAATGTA CAGTGTGATT 840
 GGACACCACG AGACCCTGGA GGACGATGCC CCATACATCT TAAAAGAGGC TGGCATTGAC 900
 CACCTGGTGT CATACCCGAC TATCCCTCCG GGCATTACCG TGTATAACAG AACCAAGGTG 960
 GAGCACTATT TCCTGGGCAT CAGCAAACGA GACATCCGAC GCCTGTATGC CCGTTTCGAA 1020
 GGGGACTTTA AGCTCTTTGG GTACCAGAAA CCAGACTTTT TGCTAAAC 1068

<210> 6

<211> 2479

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Origin: human brain - derived clone OMB096

<220>

<221> CDS

<222> (6)..(1073)

<220>

<221> sig peptide

<222> (6)..(56)

<220>

<221> mat peptide

<222> (57)..(1073)

<400> 6

ACAAC ATG CAC CAC CAG TGG CTT CTG CTG GCC GCA TGC TTT TGG GTG 47
 Met His His Gln Trp Leu Leu Leu Ala Ala Cys Phe Trp Val
 -17 -15 -10 -5

ATT TTC ATG TTC ATG GTG GCT AGC AAG TTC ATC ACG TTG ACC TTT AAA 95
 Ile Phe Met Phe Met Val Ala Ser Lys Phe Ile Thr Leu Thr Phe Lys
 1 5 10

| | |
|---|-----|
| GAC CCA GAT GTG TAC AGT GCC AAA CAG GAG TTT CTG TTC CTG ACA ACC Asp Pro Asp Val Tyr Ser Ala Lys Gln Glu Phe Leu Phe Leu Thr Thr 15 20 25 | 143 |
| ATG CCG GAA GTG AGG AAG TTG CCA GAA GAG AAG CAC ATT CCT GAG GAA Met Pro Glu Val Arg Lys Leu Pro Glu Glu Lys His Ile Pro Glu Glu 30 35 40 45 | 191 |
| CTG AAG CCA ACT GGG AAG GAG CTT CCA GAC AGC CAG CTC GTT CAG CCC Leu Lys Pro Thr Gly Lys Glu Leu Pro Asp Ser Gln Leu Val Gln Pro 50 55 60 | 239 |
| CTG GTC TAC ATG GAG CGC CTG GAA CTC ATC AGA AAC GTC TGC AGG GAT Leu Val Tyr Met Glu Arg Leu Glu Leu Ile Arg Asn Val Cys Arg Asp 65 70 75 | 287 |
| GAT GCC CTG AAG AAT CTC TCG CAC ACT CCT GTC TCC AAG TTT GTC CTG Asp Ala Leu Lys Asn Leu Ser His Thr Pro Val Ser Lys Phe Val Leu 80 85 90 | 335 |
| GAC CGA ATA TTT GTC TGT GAC AAG CAC AAG ATT CTT TTC TGC CAG ACT Asp Arg Ile Phe Val Cys Asp Lys His Lys Ile Leu Phe Cys Gln Thr 95 100 105 | 383 |
| CCC AAA GTG GGC AAC ACC CAG TGG AAG AAA GTG CTG ATT GTT CTA AAT Pro Lys Val Gly Asn Thr Gln Trp Lys Lys Val Leu Ile Val Leu Asn 110 115 120 125 | 431 |
| GGA GCA TTT TCT TCC ATT GAG GAG ATC CCC GAA AAC GTG GTG CAC GAC Gly Ala Phe Ser Ser Ile Glu Glu Ile Pro Glu Asn Val Val His Asp 130 135 140 | 479 |
| CAC GAG AAG AAC GGC CTT CCT CGG CTC TCT TCC TTC AGT GAT GCA GAA His Glu Lys Asn Gly Leu Pro Arg Leu Ser Ser Phe Ser Asp Ala Glu 145 150 155 | 527 |
| ATT CAG AAG CGA TTG AAA ACA TAC TTC AAG TTT TTT ATT GTA AGA GAT Ile Gln Lys Arg Leu Lys Thr Tyr Phe Lys Phe Phe Ile Val Arg Asp 160 165 170 | 575 |
| CCC TTC GAA AGA CTT ATT TCT GCA TTT AAG GAT AAA TTT GTT CAC AAT Pro Phe Glu Arg Leu Ile Ser Ala Phe Lys Asp Lys Phe Val His Asn 175 180 185 | 623 |

| | |
|---|------|
| CCC CGG TTT GAG CCT TGG TAC AGG CAT GAG ATT GCT CCT GGC ATC ATC Pro Arg Phe Glu Pro Trp Tyr Arg His Glu Ile Ala Pro Gly Ile Ile 190 195 200 205 | 671 |
| AGA AAA TAC AGG AGG AAC CGG ACA GAG ACC CGG GGG ATC CAG TTT GAA Arg Lys Tyr Arg Arg Asn Arg Thr Glu Thr Arg Gly Ile Gln Phe Glu 210 215 220 | 719 |
| GAT TTC GTG CGC TAC CTC GGC GAT CCG AAC CAC AGA TGG CTA GAC CTT Asp Phe Val Arg Tyr Leu Gly Asp Pro Asn His Arg Trp Leu Asp Leu 225 230 235 | 767 |
| CAG TTT GGG GAC CAC ATC ATT CAC TGG GTG ACG TAT GTA GAG CTC TGT Gln Phe Gly Asp His Ile Ile His Trp Val Thr Tyr Val Glu Leu Cys 240 245 250 | 815 |
| GCT CCC TGT GAG ATA ATG TAC AGT GTG ATT GGA CAC CAC GAG ACC CTG Ala Pro Cys Glu Ile Met Tyr Ser Val Ile Gly His His Glu Thr Leu 255 260 265 | 863 |
| GAG GAC GAT GCC CCA TAC ATC TTA AAA GAG GCT GGC ATT GAC CAC CTG Glu Asp Asp Ala Pro Tyr Ile Leu Lys Glu Ala Gly Ile Asp His Leu 270 275 280 285 | 911 |
| GTG TCA TAC CCG ACT ATC CCT CCG GGC ATT ACC GTG TAT AAC AGA ACC Val Ser Tyr Pro Thr Ile Pro Pro Gly Ile Thr Val Tyr Asn Arg Thr 290 295 300 | 959 |
| AAG GTG GAG CAC TAT TTC CTG GGC ATC AGC AAA CGA GAC ATC CGA CGC Lys Val Glu His Tyr Phe Leu Gly Ile Ser Lys Arg Asp Ile Arg Arg 305 310 315 | 1007 |
| CTG TAT GCC CGT TTC GAA GGG GAC TTT AAG CTC TTT GGG TAC CAG AAA Leu Tyr Ala Arg Phe Glu Gly Asp Phe Lys Leu Phe Gly Tyr Gln Lys 320 325 330 | 1055 |
| CCA GAC TTT TTG CTA AAC TAATGCATAA GACCTATGAA TTCAAATATC Pro Asp Phe Leu Leu Asn 335 | 1103 |
| TTTATTAGAC CTGGGGCTAA CCAGGTGAAG ATCTGAGCCC AGAAATGACC CTTCTCCAC | 1163 |
| CACACCCCTC CTTTGAGGAC GCCCGGGGTC TCCCACAGGC CTGTGAGTTG CCTCGGCATA | 1223 |
| TGACGCAGAA CCCCAACTGT TACAACCTAG TTTGGATGTA AGATGCTCTG AGGACCCTGC | 1283 |

CCACACCCCT GCGTGCATTA GGATGTCGCT GGCCTTTGCT CACCTCAGAG GGGAGAAAAG 1343
GCTAAAGATT TGCAGTTTGA CAGCCCAGCA GGGAGGAAGC ATCACACAGC GTTAGGAGCC 1403
GTTTCCTTCA GGTGTTAAGG AAGGGGATGC CCCTGAGGTT CTCCTGGCTA GTCAGGGTGG 1463
CTTCACCCAT CACTGGTGGG TTGCAGGAAC AGCACCCAGG ACTCTGAGGA GGGACAGAGA 1523
AGCAAGGGGG CTGCTGAAAT CGCAGAGACT TTTGCAGCAT CAGATCTGAG GAGTAAACG 1583
GCACCTCTGG CCTTCATCTT GGTGCTGCGA CAATTGTGGA GGCAAAGCAT TCTTTCTGTG 1643
ACTATTTTGT TCCTGTAGAC AGTCAGCGAT GGCCAGAGGG TGGTGTGGTG TCCAGGGGTC 1703
CATCTTTCCA GAATCCATGC CTGTGTAATG CTGGTCCATG CTTCTGAACC TGTGTCTGCC 1763
AAGCGCCTAT TTCATTCAGC ACAAGACATA CGATTTTAGA AGGTGAGGGG AGGGGAGGCT 1823
TTTTCTACCT GAGAAGGGGA GTGTCTTTGA GGGCCTTAAA AGGACCATGG CCCAGGAATG 1883
GGGGCGCTGG TTGGGCTTGG AGCTCAGGCT GCTGTGGATC CCGGCGCATC AGTTCTGACT 1943
TGCCTTACCT GGGTGGACAG CAGTGAATCT CCACCTGTCT TCTCCAGGGA GCTCCCATGT 2003
TGGGGCTGAA GACGAGCAGG GGCAACCTGC CAGCATCACA GAATTCAGTG TAGTTTATAC 2063
ATTCGATTC CTTTCATCTC AGCAAAATGG GCACTGCCAG AGCCATTCT GATCACACCA 2123
CCATCCTGGA CCATGTGACT GGAAGGTGGG TAACCAAGTT CACCAGCAAT AAAACCCAGC 2183
GCCCAGGTAG CCTCCAGCAG TGCGGCTTCC TGGCAACAAG GTAGGCCCTG GTGCAGGGCA 2243
AGCCGCAGCG ACCATTTTCA ATACCGTCCA CAGCCAGGAC CGCTGAGAAC TGGGACAGTT 2303
TCCTGGGATG AGTGCCAGCC TGAGCCTGCA TGGTGCCGCC GAGCCCGGGG TGGAGGAGGG 2363
AGCCAGGCTT CGCTTCAAGG CGGCCTCTAC CTTTTCTCAG AATGGTTTCC TGATTGTGTC 2423
AATGTGAAAG TTAAATAAAA TTTATGTGCC AAACCTGAAA AAAAAAAAAA AAAAAA 2479

<210> 7

<211> 343

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Trp Ser His Leu Asn Arg Leu Leu Phe Trp Ser Ile Phe Ser Ser
 -19 -15 -10 -5

Val Thr Cys Arg Lys Ala Val Leu Asp Cys Glu Ala Met Lys Thr Asn
 1 5 10

Glu Phe Pro Ser Pro Cys Leu Asp Ser Lys Thr Lys Val Val Met Lys
 15 20 25

Gly Gln Asn Val Ser Met Phe Cys Ser His Lys Asn Lys Ser Leu Gln
 30 35 40 45

Ile Thr Tyr Ser Leu Phe Arg Arg Lys Thr His Leu Gly Thr Gln Asp
 50 55 60

Gly Lys Gly Glu Pro Ala Ile Phe Asn Leu Ser Ile Thr Glu Ala His
 65 70 75

Glu Ser Gly Pro Tyr Lys Cys Lys Ala Gln Val Thr Ser Cys Ser Lys
 80 85 90

Tyr Ser Arg Asp Phe Ser Phe Thr Ile Val Asp Pro Val Thr Ser Pro
 95 100 105

Val Leu Asn Ile Met Val Ile Gln Thr Glu Thr Asp Arg His Ile Thr
 110 115 120 125

Leu His Cys Leu Ser Val Asn Gly Ser Leu Pro Ile Asn Tyr Thr Phe
 130 135 140

Phe Glu Asn His Val Ala Ile Ser Pro Ala Ile Ser Lys Tyr Asp Arg
 145 150 155

Glu Pro Ala Glu Phe Asn Leu Thr Lys Lys Asn Pro Gly Glu Glu Glu
 160 165 170

Glu Tyr Arg Cys Glu Ala Lys Asn Arg Leu Pro Asn Tyr Ala Thr Tyr
 175 180 185

Ser His Pro Val Thr Met Pro Ser Thr Gly Gly Asp Ser Cys Pro Phe
 190 195 200 205

Cys Leu Lys Leu Leu Leu Pro Gly Leu Leu Leu Leu Val Val Ile
210 215 220

Ile Leu Ile Leu Ala Phe Trp Val Leu Pro Lys Tyr Lys Thr Arg Lys
225 230 235

Ala Met Arg Asn Asn Val Pro Arg Asp Arg Gly Asp Thr Ala Met Glu
240 245 250

Val Gly Ile Tyr Ala Asn Ile Leu Glu Lys Gln Ala Lys Glu Glu Ser
255 260 265

Val Pro Glu Val Gly Ser Arg Pro Cys Val Ser Thr Ala Gln Asp Glu
270 275 280 285

Ala Lys His Ser Gln Glu Leu Gln Tyr Ala Thr Pro Val Phe Gln Glu
290 295 300

Val Ala Pro Arg Glu Gln Glu Ala Cys Asp Ser Tyr Lys Ser Gly Tyr
305 310 315

Val Tyr Ser Glu Leu Asn Phe
320

<210> 8

<211> 1029

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

ATGTGGAGCC ATTTGAACAG GCTCCTCTTC TGGAGCATAT TTTCTTCTGT CACTTGTAGA 60

AAAGCTGTAT TGGATTGTGA GGCAATGAAA ACAAATGAAT TCCCTTCTCC ATGTTTGGAC 120

TCAAAGACTA AGGTGGTTAT GAAGGGTCAA AATGTATCTA TGTTTTGTTC CCATAAGAAC 180

AAATCACTGC AGATCACCTA TTCATTGTTT CGACGTAAGA CACACCTGGG AACCCAGGAT 240

GGAAAAGGTG AACCTGCGAT TTTTAACCTA AGCATCACAG AAGCCCATGA ATCAGGCCCC 300

TACAAATGCA AAGCCCAAGT TACCAGCTGT TCAAATACA GTCGTGACTT CAGCTTCACG 360

ATTGTGACCG CGGTGACTTC CCCAGTGCTG AACATTATGG TCATTCAAAC AGAAACAGAC 420

CGACATATAA CATTACATTG CCTCTCAGTC AATGGCTCGC TGCCCATCAA TTACACTTTC 480
TTTGAAAACC ATGTTGCCAT ATCACCAGCT ATTTCCAAGT ATGACAGGGA GCCTGCTGAA 540
TTTAACTTAA CCAAGAAGAA TCCTGGAGAA GAGGAAGAGT ATAGGTGTGA AGCTAAAAAC 600
AGATTGCCTA ACTATGCAAC ATACAGTCAC CCTGTCACCA TGCCCTCAAC AGGCGGAGAC 660
AGCTGTCCTT TCTGTCTGAA GCTACTACTT CCAGGGTTAT TACTGTTGCT GGTGGTGATA 720
ATCCTAATTC TGGCTTTTTG GGTACTGCCC AAATACAAAA CAAGAAAAGC TATGAGAAAT 780
AATGTGCCCA GGGACCGTGG AGACACAGCC ATGGAAGTTG GAATCTATGC AAATATCCTT 840
GAAAAACAAG CAAAGGAGGA ATCTGTGCCA GAAGTGGGAT CCAGGCCGTG TGTTTCCACA 900
GCCCCAAGATG AGGCCAAACA CTCCCAGGAG CTACAGTATG CCACCCCGT GTTCCAGGAG 960
GTGGCACCAA GAGAGCAAGA AGCCTGTGAT TCTTATAAAT CTGGATATGT CTATTCTGAA 1020
CTCAACTTC 1029

<210> 9

<211> 1370

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Origin: human bone marrow stroma cell HAS 303 - derived clone OAF038-Leu

<220>

<221> CDS

<222> (7)..(1035)

<220>

<221> sig peptide

<222> (7)..(63)

<220>

<221> mat peptide

<222> (64)..(1035)

<400> 9

GGGAGA ATG TGG AGC CAT TTG AAC AGG CTC CTC TTC TGG AGC ATA TTT 48

| Met Trp Ser His Leu Asn Arg Leu Leu Phe Trp Ser Ile Phe | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| -19 | | | | | -15 | | | | | -10 | | | | | | |
| TCT | TCT | GTC | ACT | TGT | AGA | AAA | GCT | GTA | TTG | GAT | TGT | GAG | GCA | ATG | AAA | 96 |
| Ser | Ser | Val | Thr | Cys | Arg | Lys | Ala | Val | Leu | Asp | Cys | Glu | Ala | Met | Lys | |
| -5 | | | | | 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | |
| ACA | AAT | GAA | TTC | CCT | TCT | CCA | TGT | TTG | GAC | TCA | AAG | ACT | AAG | GTG | GTT | 144 |
| Thr | Asn | Glu | Phe | Pro | Ser | Pro | Cys | Leu | Asp | Ser | Lys | Thr | Lys | Val | Val | |
| | | | 15 | | | | | 20 | | | | | 25 | | | |
| ATG | AAG | GGT | CAA | AAT | GTA | TCT | ATG | TTT | TGT | TCC | CAT | AAG | AAC | AAA | TCA | 192 |
| Met | Lys | Gly | Gln | Asn | Val | Ser | Met | Phe | Cys | Ser | His | Lys | Asn | Lys | Ser | |
| | | 30 | | | | | 35 | | | | | 40 | | | | |
| CTG | CAG | ATC | ACC | TAT | TCA | TTG | TTT | CGA | CGT | AAG | ACA | CAC | CTG | GGA | ACC | 240 |
| Leu | Gln | Ile | Thr | Tyr | Ser | Leu | Phe | Arg | Arg | Lys | Thr | His | Leu | Gly | Thr | |
| | | 45 | | | | 50 | | | | | 55 | | | | | |
| CAG | GAT | GGA | AAA | GGT | GAA | CCT | GCG | ATT | TTT | AAC | CTA | AGC | ATC | ACA | GAA | 288 |
| Gln | Asp | Gly | Lys | Gly | Glu | Pro | Ala | Ile | Phe | Asn | Leu | Ser | Ile | Thr | Glu | |
| 60 | | | | | 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | |
| GCC | CAT | GAA | TCA | GGC | CCC | TAC | AAA | TGC | AAA | GCC | CAA | GTT | ACC | AGC | TGT | 336 |
| Ala | His | Glu | Ser | Gly | Pro | Tyr | Lys | Cys | Lys | Ala | Gln | Val | Thr | Ser | Cys | |
| | | | | 80 | | | | | 85 | | | | | 90 | | |
| TCA | AAA | TAC | AGT | CGT | GAC | TTC | AGC | TTC | ACG | ATT | GTC | GAC | CCG | GTG | ACT | 384 |
| Ser | Lys | Tyr | Ser | Arg | Asp | Phe | Ser | Phe | Thr | Ile | Val | Asp | Pro | Val | Thr | |
| | | | 95 | | | | | 100 | | | | | 105 | | | |
| TCC | CCA | GTG | CTG | AAC | ATT | ATG | GTC | ATT | CAA | ACA | GAA | ACA | GAC | CGA | CAT | 432 |
| Ser | Pro | Val | Leu | Asn | Ile | Met | Val | Ile | Gln | Thr | Glu | Thr | Asp | Arg | His | |
| | | 110 | | | | | 115 | | | | | 120 | | | | |
| ATA | ACA | TTA | CAT | TGC | CTC | TCA | GTC | AAT | GGC | TCG | CTG | CCC | ATC | AAT | TAC | 480 |
| Ile | Thr | Leu | His | Cys | Leu | Ser | Val | Asn | Gly | Ser | Leu | Pro | Ile | Asn | Tyr | |
| | | 125 | | | | 130 | | | | | 135 | | | | | |
| ACT | TTC | TTT | GAA | AAC | CAT | GTT | GCC | ATA | TCA | CCA | GCT | ATT | TCC | AAG | TAT | 528 |
| Thr | Phe | Phe | Glu | Asn | His | Val | Ala | Ile | Ser | Pro | Ala | Ile | Ser | Lys | Tyr | |
| 140 | | | | | 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | |
| GAC | AGG | GAG | CCT | GCT | GAA | TTT | AAC | TTA | ACC | AAG | AAG | AAT | CCT | GGA | GAA | 576 |
| Asp | Arg | Glu | Pro | Ala | Glu | Phe | Asn | Leu | Thr | Lys | Lys | Asn | Pro | Gly | Glu | |
| | | | | 160 | | | | | 165 | | | | | 170 | | |

| | |
|---|------|
| GAG GAA GAG TAT AGG TGT GAA GCT AAA AAC AGA TTG CCT AAC TAT GCA Glu Glu Glu Tyr Arg Cys Glu Ala Lys Asn Arg Leu Pro Asn Tyr Ala 175 180 185 | 624 |
| ACA TAC AGT CAC CCT GTC ACC ATG CCC TCA ACA GGC GGA GAC AGC TGT Thr Tyr Ser His Pro Val Thr Met Pro Ser Thr Gly Gly Asp Ser Cys 190 195 200 | 672 |
| CCT TTC TGT CTG AAG CTA CTA CTT CCA GGG TTA TTA CTG TTG CTG GTG Pro Phe Cys Leu Lys Leu Leu Leu Pro Gly Leu Leu Leu Leu Val 205 210 215 | 720 |
| GTG ATA ATC CTA ATT CTG GCT TTT TGG GTA CTG CCC AAA TAC AAA ACA Val Ile Ile Leu Ile Leu Ala Phe Trp Val Leu Pro Lys Tyr Lys Thr 220 225 230 235 | 768 |
| AGA AAA GCT ATG AGA AAT AAT GTG CCC AGG GAC CGT GGA GAC ACA GCC Arg Lys Ala Met Arg Asn Asn Val Pro Arg Asp Arg Gly Asp Thr Ala 240 245 250 | 816 |
| ATG GAA GTT GGA ATC TAT GCA AAT ATC CTT GAA AAA CAA GCA AAG GAG Met Glu Val Gly Ile Tyr Ala Asn Ile Leu Glu Lys Gln Ala Lys Glu 255 260 265 | 864 |
| GAA TCT GTG CCA GAA GTG GGA TCC AGG CCG TGT GTT TCC ACA GCC CAA Glu Ser Val Pro Glu Val Gly Ser Arg Pro Cys Val Ser Thr Ala Gln 270 275 280 | 912 |
| GAT GAG GCC AAA CAC TCC CAG GAG CTA CAG TAT GCC ACC CCC GTG TTC Asp Glu Ala Lys His Ser Gln Glu Leu Gln Tyr Ala Thr Pro Val Phe 285 290 295 | 960 |
| CAG GAG GTG GCA CCA AGA GAG CAA GAA GCC TGT GAT TCT TAT AAA TCT Gln Glu Val Ala Pro Arg Glu Gln Glu Ala Cys Asp Ser Tyr Lys Ser 300 305 310 315 | 1008 |
| GGA TAT GTC TAT TCT GAA CTC AAC TTC TGAAATTTAC AGAAACAAAC Gly Tyr Val Tyr Ser Glu Leu Asn Phe 320 | 1055 |
| TACATCTCAG GGTAAGGATG CTTTTATGA AGCTGATTTC CATGAACAAA AAGCAAACCTT | 1115 |
| GAGGCTGAGG CGGGTGGATC ACAGGGTCAG GAGATCAAGA CCATCCTGGC TAACACGATG | 1175 |
| AAACCCCGTC TCTACTAAAA AATACAAAAA TTAGCCAGGT GTGGTGGTGT GTGTGTGTAG | 1235 |

TCCCAGCTAC TCGGGAGGCT GAGGCAGGAG AATCGCTTGA GCCCGGGAGG CAGAGGTTGC 1295
 AGTGAGCCAA GATCGTGCCA CTGCACTACA GCCTGGGCGA CAAGAGCAAG ACTTCATCTC 1355
 AAAAAAAAAA AAAAA 1370

<210> 10
 <211> 343
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10
 Met Trp Ser His Leu Asn Arg Leu Leu Phe Trp Ser Ile Phe Ser Ser
 -19 -15 -10 -5
 Val Thr Cys Arg Lys Ala Val Leu Asp Cys Glu Ala Met Lys Thr Asn
 1 5 10
 Glu Phe Pro Ser Pro Cys Leu Asp Ser Lys Thr Lys Val Val Met Lys
 15 20 25
 Gly Gln Asn Val Ser Met Phe Cys Ser His Lys Asn Lys Ser Leu Gln
 30 35 40 45
 Ile Thr Tyr Ser Leu Phe Arg Arg Lys Thr His Pro Gly Thr Gln Asp
 50 55 60
 Gly Lys Gly Glu Pro Ala Ile Phe Asn Leu Ser Ile Thr Glu Ala His
 65 70 75
 Glu Ser Gly Pro Tyr Lys Cys Lys Ala Gln Val Thr Ser Cys Ser Lys
 80 85 90
 Tyr Ser Arg Asp Phe Ser Phe Thr Ile Val Asp Pro Val Thr Ser Pro
 95 100 105
 Val Leu Asn Ile Met Val Ile Gln Thr Glu Thr Asp Arg His Ile Thr
 110 115 120 125
 Leu His Cys Leu Ser Val Asn Gly Ser Leu Pro Ile Asn Tyr Thr Phe
 130 135 140

Phe Glu Asn His Val Ala Ile Ser Pro Ala Ile Ser Lys Tyr Asp Arg
 145 150 155
 Glu Pro Ala Glu Phe Asn Leu Thr Lys Lys Asn Pro Gly Glu Glu Glu
 160 165 170
 Glu Tyr Arg Cys Glu Ala Lys Asn Arg Leu Pro Asn Tyr Ala Thr Tyr
 175 180 185
 Ser His Pro Val Thr Met Pro Ser Thr Gly Gly Asp Ser Cys Pro Phe
 190 195 200 205
 Cys Leu Lys Leu Leu Leu Pro Gly Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ile
 210 215 220
 Ile Leu Ile Leu Ala Phe Trp Val Leu Pro Lys Tyr Lys Thr Arg Lys
 225 230 235
 Ala Met Arg Asn Asn Val Pro Arg Asp Arg Gly Asp Thr Ala Met Glu
 240 245 250
 Val Gly Ile Tyr Ala Asn Ile Leu Glu Lys Gln Ala Lys Glu Glu Ser
 255 260 265
 Val Pro Glu Val Gly Ser Arg Pro Cys Val Ser Thr Ala Gln Asp Glu
 270 275 280 285
 Ala Lys His Ser Gln Glu Leu Gln Tyr Ala Thr Pro Val Phe Gln Glu
 290 295 300
 Val Ala Pro Arg Glu Gln Glu Ala Cys Asp Ser Tyr Lys Ser Gly Tyr
 305 310 315
 Val Tyr Ser Glu Leu Asn Phe
 320

<210> 11

<211> 1029

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

ATGTGGAGCC ATTGAACAG GCTCCTCTTC TGGAGCATAT TTTCTTCTGT CACTTGTAGA

60

AAAGCTGTAT TGGATTGTGA GGCAATGAAA ACAAATGAAT TCCCTTCTCC ATGTTTGGAC 120
TCAAAGACTA AGGTGGTTAT GAAGGGTCAA AATGTATCTA TGTTTTGTTC CCATAAGAAC 180
AAATCACTGC AGATCACCTA TTCATTGTTT CGACGTAAGA CACACCCGGG AACCCAGGAT 240
GGAAAAGGTG AACCTGCGAT TTTTAACCTA AGCATCACAG AAGCCCATGA ATCAGGCCCC 300
TACAAATGCA AAGCCCAAGT TACCAGCTGT TCAAAATACA GTCGTGACTT CAGCTTCACG 360
ATTGTCGACC CGGTGACTTC CCCAGTGCTG AACATTATGG TCATTCAAAC AGAAACAGAC 420
CGACATATAA CATTACATTG CCTCTCAGTC AATGGCTCGC TGCCCATCAA TTACACTTTC 480
TTTGAAAACC ATGTTGCCAT ATCACCAGCT ATTTCCAAGT ATGACAGGGA GCCTGCTGAA 540
TTTAACTTAA CCAAGAAGAA TCCTGGAGAA GAGGAAGAGT ATAGGTGTGA AGCTAAAAAC 600
AGATTGCCTA ACTATGCAAC ATACAGTCAC CCTGTCACCA TGCCCTCAAC AGGCGGAGAC 660
AGCTGTCCTT TCTGTCTGAA GCTACTACTT CCAGGGTTAT TACTGTTGCT GGTGGTGATA 720
ATCCTAATTC TGGCTTTTTC GGTACTGCCC AAATACAAAA CAAGAAAAGC TATGAGAAAT 780
AATGTGCCCC GGGACCGTGG AGACACAGCC ATGGAAGTTG GAATCTATGC AAATATCCTT 840
GAAAAACAAG CAAAGGAGGA ATCTGTGCCA GAAGTGGGAT CCAGGCCGTG TGTTTCCACA 900
GCCCAAGATG AGGCCAAACA CTCCCAGGAG CTACAGTATG CCACCCCGT GTTCCAGGAG 960
GTGGCACCAA GAGAGCAAGA AGCCTGTGAT TCTTATAAAT CTGGATATGT CTATTCTGAA 1020
CTCAACTTC 1029

<210> 12

<211> 1370

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Origin: human bone marrow stroma cell HAS 303 - derived clone OAF038-Pro

<220>

<221> CDS

<222> (7)..(1035)

<220>

<221> sig peptide

<222> (7)..(63)

<220>

<221> mat peptide

<222> (64)..(1035)

<400> 12

GGGAGA ATG TGG AGC CAT TTG AAC AGG CTC CTC TTC TGG AGC ATA TTT 48
Met Trp Ser His Leu Asn Arg Leu Leu Phe Trp Ser Ile Phe
-19 -15 -10

TCT TCT GTC ACT TGT AGA AAA GCT GTA TTG GAT TGT GAG GCA ATG AAA 96
Ser Ser Val Thr Cys Arg Lys Ala Val Leu Asp Cys Glu Ala Met Lys
-5 1 5 10

ACA AAT GAA TTC CCT TCT CCA TGT TTG GAC TCA AAG ACT AAG GTG GTT 144
Thr Asn Glu Phe Pro Ser Pro Cys Leu Asp Ser Lys Thr Lys Val Val
15 20 25

ATG AAG GGT CAA AAT GTA TCT ATG TTT TGT TCC CAT AAG AAC AAA TCA 192
Met Lys Gly Gln Asn Val Ser Met Phe Cys Ser His Lys Asn Lys Ser
30 35 40

CTG CAG ATC ACC TAT TCA TTG TTT CGA CGT AAG ACA CAC CCG GGA ACC 240
Leu Gln Ile Thr Tyr Ser Leu Phe Arg Arg Lys Thr His Pro Gly Thr
45 50 55

CAG GAT GGA AAA GGT GAA CCT GCG ATT TTT AAC CTA AGC ATC ACA GAA 288
Gln Asp Gly Lys Gly Glu Pro Ala Ile Phe Asn Leu Ser Ile Thr Glu
60 65 70 75

GCC CAT GAA TCA GGC CCC TAC AAA TGC AAA GCC CAA GTT ACC AGC TGT 336
Ala His Glu Ser Gly Pro Tyr Lys Cys Lys Ala Gln Val Thr Ser Cys
80 85 90

TCA AAA TAC AGT CGT GAC TTC AGC TTC ACG ATT GTC GAC CCG GTG ACT 384
Ser Lys Tyr Ser Arg Asp Phe Ser Phe Thr Ile Val Asp Pro Val Thr
95 100 105

TCC CCA GTG CTG AAC ATT ATG GTC ATT CAA ACA GAA ACA GAC CGA CAT 432
Ser Pro Val Leu Asn Ile Met Val Ile Gln Thr Glu Thr Asp Arg His
110 115 120

| | |
|---|-----|
| ATA ACA TTA CAT TGC CTC TCA GTC AAT GGC TCG CTG CCC ATC AAT TAC Ile Thr Leu His Cys Leu Ser Val Asn Gly Ser Leu Pro Ile Asn Tyr 125 130 135 | 480 |
| ACT TTC TTT GAA AAC CAT GTT GCC ATA TCA CCA GCT ATT TCC AAG TAT Thr Phe Phe Glu Asn His Val Ala Ile Ser Pro Ala Ile Ser Lys Tyr 140 145 150 155 | 528 |
| GAC AGG GAG CCT GCT GAA TTT AAC TTA ACC AAG AAG AAT CCT GGA GAA Asp Arg Glu Pro Ala Glu Phe Asn Leu Thr Lys Lys Asn Pro Gly Glu 160 165 170 | 576 |
| GAG GAA GAG TAT AGG TGT GAA GCT AAA AAC AGA TTG CCT AAC TAT GCA Glu Glu Glu Tyr Arg Cys Glu Ala Lys Asn Arg Leu Pro Asn Tyr Ala 175 180 185 | 624 |
| ACA TAC AGT CAC CCT GTC ACC ATG CCC TCA ACA GGC GGA GAC AGC TGT Thr Tyr Ser His Pro Val Thr Met Pro Ser Thr Gly Gly Asp Ser Cys 190 195 200 | 672 |
| CCT TTC TGT CTG AAG CTA CTA CTT CCA GGG TTA TTA CTG TTG CTG GTG Pro Phe Cys Leu Lys Leu Leu Leu Pro Gly Leu Leu Leu Leu Val 205 210 215 | 720 |
| GTG ATA ATC CTA ATT CTG GCT TTT TGG GTA CTG CCC AAA TAC AAA ACA Val Ile Ile Leu Ile Leu Ala Phe Trp Val Leu Pro Lys Tyr Lys Thr 220 225 230 235 | 768 |
| AGA AAA GCT ATG AGA AAT AAT GTG CCC AGG GAC CGT GGA GAC ACA GCC Arg Lys Ala Met Arg Asn Asn Val Pro Arg Asp Arg Gly Asp Thr Ala 240 245 250 | 816 |
| ATG GAA GTT GGA ATC TAT GCA AAT ATC CTT GAA AAA CAA GCA AAG GAG Met Glu Val Gly Ile Tyr Ala Asn Ile Leu Glu Lys Gln Ala Lys Glu 255 260 265 | 864 |
| GAA TCT GTG CCA GAA GTG GGA TCC AGG CCG TGT GTT TCC ACA GCC CAA Glu Ser Val Pro Glu Val Gly Ser Arg Pro Cys Val Ser Thr Ala Gln 270 275 280 | 912 |
| GAT GAG GCC AAA CAC TCC CAG GAG CTA CAG TAT GCC ACC CCC GTG TTC Asp Glu Ala Lys His Ser Gln Glu Leu Gln Tyr Ala Thr Pro Val Phe 285 290 295 | 960 |

CAG GAG GTG GCA CCA AGA GAG CAA GAA GCC TGT GAT TCT TAT AAA TCT 1008
 Gln Glu Val Ala Pro Arg Glu Gln Glu Ala Cys Asp Ser Tyr Lys Ser
 300 305 310 315
 GGA TAT GTC TAT TCT GAA CTC AAC TTC TGAAATTTAC AGAAACAAAC 1055
 Gly Tyr Val Tyr Ser Glu Leu Asn Phe
 320
 TACATCTCAG GGTAAGGATG CTTTTTATGA AGCTGATTTC CATGAACAAA AAGCAAACCT 1115
 GAGGCTGAGG CGGGTGGATC ACAGGGTCAG GAGATCAAGA CCATCCTGGC TAACACGATG 1175
 AAACCCCGTC TCTACTAAAA AATACAAAAA TTAGCCAGGT GTGGTGGTGT GTGTGTGTAG 1235
 TCCCAGCTAC TCGGGAGGCT GAGGCAGGAG AATCGCTTGA GCCCGGGAGG CAGAGGTTGC 1295
 AGTGAGCCAA GATCGTGCCA CTGCACTACA GCCTGGGCGA CAAGAGCAAG ACTTCATCTC 1355
 AAAAAAAAAA AAAAA 1370

<210> 13
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 13
 Met Arg Leu Phe Leu Trp Asn Ala Val Leu Thr Leu Phe Val Thr Ser
 -20 -15 -10 -5
 Leu Ile Gly Ala Leu Ile Pro Glu Pro Glu Val Lys Ile Glu Val Leu
 1 5 10
 Gln Lys Pro Phe Ile Cys His Arg Lys Thr Lys Gly Gly Asp Leu Met
 15 20 25
 Leu Val His Tyr Glu Gly Tyr Leu Glu Lys Asp Gly Ser Leu Phe His
 30 35 40
 Ser Thr His Lys His Asn Asn Gly Gln Pro Ile Trp Phe Thr Leu Gly
 45 50 55 60
 Ile Leu Glu Ala Leu Lys Gly Trp Asp Gln Gly Leu Lys Gly Met Cys
 65 70 75

Val Gly Glu Lys Arg Lys Leu Ile Ile Pro Pro Ala Leu Gly Tyr Gly
80 85 90

Lys Glu Gly Lys Val Phe
95

<210> 14
<211> 354
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 14
ATGAGGCTTT TCTTGTGGAA CGCGGTCTTG ACTCTGTTCG TCACTTCTTT GATTGGGGCT 60
TTGATCCCTG AACCAGAAAGT GAAAATTGAA GTTCTCCAGA AGCCATTCAT CTGCCATCGC 120
AAGACCAAAG GAGGGGATTT GATGTTGGTC CACTATGAAG GCTACTTAGA AAAGGACGGC 180
TCCTTATTTT ACTCCACTCA CAAACATAAC AATGGTCAGC CCATTTGGTT TACCCTGGGC 240
ATCCTGGAGG CTCTCAAAGG TTGGGACCAG GGCTTGAAAG GAATGTGTGT AGGAGAGAAG 300
AGAAAGCTCA TCATTCCTCC TGCTCTGGGC TATGGAAAAG AAGGAAAAGT CTTT 354

<210> 15
<211> 1875
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Origin: human embryonal liver - derived clone OR087H

<220>
<221> CDS
<222> (113)..(466)

<220>
<221> sig peptide
<222> (113)..(172)

<220>
<221> mat peptide

<222> (173)..(466)

<400> 15

| | |
|---|-----|
| CCTGAACTTG TCTGAAGCCC TTGTCCGTAA GCCTTGAAC TACGTTCTTAA ATCTATGAAG | 60 |
| TCGAGGGACC TTTCGCTGCT TTTGTAGGGA CTTCTTTCCT TGCTTCAGCA AC ATG | 115 |
| Met | |
| -20 | |
| AGG CTT TTC TTG TGG AAC GCG GTC TTG ACT CTG TTC GTC ACT TCT TTG | 163 |
| Arg Leu Phe Leu Trp Asn Ala Val Leu Thr Leu Phe Val Thr Ser Leu | |
| -15 -10 -5 | |
| ATT GGG GCT TTG ATC CCT GAA CCA GAA GTG AAA ATT GAA GTT CTC CAG | 211 |
| Ile Gly Ala Leu Ile Pro Glu Pro Glu Val Lys Ile Glu Val Leu Gln | |
| 1 5 10 | |
| AAG CCA TTC ATC TGC CAT CGC AAG ACC AAA GGA GGG GAT TTG ATG TTG | 259 |
| Lys Pro Phe Ile Cys His Arg Lys Thr Lys Gly Gly Asp Leu Met Leu | |
| 15 20 25 | |
| GTC CAC TAT GAA GGC TAC TTA GAA AAG GAC GGC TCC TTA TTT CAC TCC | 307 |
| Val His Tyr Glu Gly Tyr Leu Glu Lys Asp Gly Ser Leu Phe His Ser | |
| 30 35 40 45 | |
| ACT CAC AAA CAT AAC AAT GGT CAG CCC ATT TGG TTT ACC CTG GGC ATC | 355 |
| Thr His Lys His Asn Asn Gly Gln Pro Ile Trp Phe Thr Leu Gly Ile | |
| 50 55 60 | |
| CTG GAG GCT CTC AAA GGT TGG GAC CAG GGC TTG AAA GGA ATG TGT GTA | 403 |
| Leu Glu Ala Leu Lys Gly Trp Asp Gln Gly Leu Lys Gly Met Cys Val | |
| 65 70 75 | |
| GGA GAG AAG AGA AAG CTC ATC ATT CCT CCT GCT CTG GGC TAT GGA AAA | 451 |
| Gly Glu Lys Arg Lys Leu Ile Ile Pro Pro Ala Leu Gly Tyr Gly Lys | |
| 80 85 90 | |
| GAA GGA AAA GTC TTT TAGTACATGC TTGCATGCCT CTTTGGAAA GATACCAGTT | 506 |
| Glu Gly Lys Val Phe | |
| 95 | |
| TTATCAACAA CCTAGCGCAT GTCACATCTC TGTCTAGATC TGAAATGGTA AAATCCCCC | 566 |
| AGAAAGTACA CTGATATTTA ATATTGATCT CCTGGAGATT CGAAATGGAC CAAGATCCCA | 626 |
| TGAATCATTC CAAGAAATGG ATCTTAATGA TGAATGGAAA CTCTCTAAAG ATGAGGTAA | 686 |

AGCATATTTA AAGAAGGAGT TTGAAAAACA TGGTGCGGTG GTGAATGAAA GTCATCATGA 746
TGCTTTGGTG GAGGATATTT TTGATAAAGA AGATGAAGAC AAAGATGGGT TTATATCTGC 806
CAGAGAATTT ACATATAAAC ACGATGAGTT ATAGAGATAC ATCTACCCTT TTAATATAGC 866
ACTCATCTTT CAAGAGAGGG CAGTCATCTT TAAAGAACAT TTTATTTTAA TACAATGTTC 926
TTTCTTGCTT TGTTTTTTAT TTTTATATAT TTTTCTGAC TCCTATTTAA AGAACCCCTT 986
AGGTTTCTAA GTACCCATTT CTTTCTGATA AGTTATTGGG AAGAAAAAGC TAATTGGTCT 1046
TTGAATAGAA GACTTCTGGA CAATTTTTCA CTTTCACAGA TATGAAGCTT TGTTTTACTT 1106
TCTCACTTAT AAATTTAAAA TGTTGCAACT GGGAATATAC CACGACATGA GACCAGGTTA 1166
TAGCACAAAT TAGCACCTA TATTTCTGCT TCCCTCTATT TTCTCCAAGT TAGAGGTCAA 1226
CATTTGAAAA GCCTTTTGCA ATAGCCCAAG GCTTGCTATT TTCATGTTAT AATGAAATAG 1286
TTTATGTGTA ACTGGCTCTG AGTCTCTGCT TGAGGACCAG AGGAAAATGG TTGTTGGACC 1346
TGACTTGTTA ATGGCTACTG CTTTACTAAG GAGATGTGCA ATGCTGAAGT TAGAAACAAG 1406
GTTAATAGCC AGGCATGGTG GCTCATGCCT GTAATCCCAG CACTTTGGGA GGCTGAGGCG 1466
GGCGGATCAC CTGAGGTTGG GAGTTCGAGA CCAGCCTGAC CAACACGGAG AAACCCATC 1526
TCTACTAAAA ATACAAAAGT AGCCGGGCGT GGTGATGCGT GCCTGTAATC CCAGCTACCC 1586
AGGAAGGCTG AGGCGGCAGA ATCACTTGAA CCCGGAGGCG GAGGTTGCGG TAAGCCGAGA 1646
TCACCTCCAG CCTGGACACT CTGTCTCGAA AAAAAGAAAA GAAACACGGT TAATAACATA 1706
TAAATATGTA TGCATTGAGA CATGCTACCT AGGACTTAAG CTGATGAAGC TTGGCTCCTA 1766
GTGATTGGTG GCCTATTATG ATAAATAGGA CAAATCATTT ATGTGTGAGT TTCTTTGTAA 1826
TAAAATGTAT CAATATGTTA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA 1875

<210> 16
<211> 377
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Asp Ser Ala Leu Ser Asp Pro His Asn Gly Ser Ala Glu Ala Gly
 1 5 10 15

Gly Pro Thr Asn Ser Thr Thr Arg Pro Pro Ser Thr Pro Glu Gly Ile
 20 25 30

Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Pro Ile Phe
 35 40 45

Phe Gly Ala Leu Arg Ser Val Arg Cys Ala Arg Gly Lys Asn Ala Ser
 50 55 60

Asp Met Pro Glu Thr Ile Thr Ser Arg Asp Ala Ala Arg Phe Pro Ile
 65 70 75 80

Ile Ala Ser Cys Thr Leu Leu Gly Leu Tyr Leu Phe Phe Lys Ile Phe
 85 90 95

Ser Gln Glu Tyr Ile Asn Leu Leu Leu Ser Met Tyr Phe Phe Val Leu
 100 105 110

Gly Ile Leu Ala Leu Ser His Thr Ile Ser Pro Phe Met Asn Lys Phe
 115 120 125

Phe Pro Ala Ser Phe Pro Asn Arg Gln Tyr Gln Leu Leu Phe Thr Gln
 130 135 140

Gly Ser Gly Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Asn Tyr Glu Phe Asp Thr
 145 150 155 160

Lys Asp Leu Val Cys Leu Gly Leu Ser Ser Ile Val Gly Val Trp Tyr
 165 170 175

Leu Leu Arg Lys His Trp Ile Ala Asn Asn Leu Phe Gly Leu Ala Phe
 180 185 190

Ser Leu Asn Gly Val Glu Leu Leu His Leu Asn Asn Val Ser Thr Gly
 195 200 205

Cys Ile Leu Leu Gly Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe
 210 215 220

Gly Thr Asn Val Met Val Thr Val Ala Lys Ser Phe Glu Ala Pro Ile
225 230 235 240

Lys Leu Val Phe Pro Gln Asp Leu Leu Glu Lys Gly Leu Glu Ala Asn
245 250 255

Asn Phe Ala Met Leu Gly Leu Gly Asp Val Val Ile Pro Gly Ile Phe
260 265 270

Ile Ala Leu Leu Leu Arg Phe Asp Ile Ser Leu Lys Lys Asn Thr His
275 280 285

Thr Tyr Phe Tyr Thr Ser Phe Ala Ala Tyr Ile Phe Gly Leu Gly Leu
290 295 300

Thr Ile Phe Ile Met His Ile Phe Lys His Ala Gln Pro Ala Leu Leu
305 310 315 320

Tyr Leu Val Pro Ala Cys Ile Gly Phe Pro Val Leu Val Ala Leu Ala
325 330 335

Lys Gly Glu Val Thr Glu Met Phe Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Pro Lys
340 345 350

Asp Pro Ala Ala Val Thr Glu Ser Lys Glu Gly Thr Glu Ala Ser Ala
355 360 365

Ser Lys Gly Leu Glu Lys Lys Glu Lys
370 375

<210> 17

<211> 1131

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

ATGGACTCGG CCCTCAGCGA TCCGCATAAC GGCAGTGCCG AGGCAGGCGG CCCCACCAAC 60

AGCACTACGC GGCCGCCTTC CACGCCCGAG GGCATCGCGC TGGCCTACGG CAGCCTCTG 120

CTCATGGCGC TGCTGCCCAT CTTCTTCGGC GCCCTGCGCT CCGTACGCTG CGCCGCGGC 180

AAGAATGCTT CAGACATGCC TGAACAATC ACCAGCCGGG ATGCCGCCCG CTTCCCCATC 240

ATCGCCAGCT GCACACTCTT GGGGCTCTAC CTCTTTTTC AATATTCTC CCAGGAGTAC 300
ATCAACCTCC TGCTGTCCAT GTATTCTTC GTGCTGGGAA TCCTGGCCCT GTCCCACACC 360
ATCAGCCCCT TCATGAATAA GTTTTTTCCA GCCAGCTTTC CAAATCGACA GTACCAGCTG 420
CTCTTCACAC AGGGTTCTGG GGAAAACAAG GAAGAGATCA TCAATTATGA ATTTGACACC 480
AAGGACCTGG TGTGCCTGGG CCTGAGCAGC ATCGTTGGCG TCTGGTACCT GCTGAGGAAG 540
CACTGGATTG CCAACAACCT TTTTGGCCTG GCCTTCTCCC TTAATGGAGT AGAGCTCCTG 600
CACCTCAACA ATGTCAGCAC TGGCTGCATC CTGCTGGGCG GACTCTTCAT CTACGATGTC 660
TTCTGGGTAT TTGGCACCAA TGTGATGGTG ACAGTGGCCA AGTCCTTCGA GGCACCAATA 720
AAATTGGTGT TTCCCAGGA TCTGCTGGAG AAAGGCCTCG AAGCAAACAA CTTTGCCATG 780
CTGGGACTTG GAGATGTCGT CATTCCAGGG ATCTTCATTG CCTTGCTGCT GCGCTTTGAC 840
ATCAGCTTGA AGAAGAATAC CCACACCTAC TTCTACACCA GCTTTCAGC CTACATCTTC 900
GGCCTGGGCC TTACCATCTT CATCATGCAC ATCTTCAAGC ATGCTCAGCC TGCCCTCCTA 960
TACCTGGTCC CCGCCTGCAT CGGTTTTCTT GTCCTGGTGG CGCTGGCCAA GGGAGAAGTG 1020
ACAGAGATGT TCAGTTATGA GGAGTCAAAT CCTAAGGATC CAGCGGCAGT GACAGAATCC 1080
AAAGAGGGAA CAGAGGCATC AGCATCGAAG GGGCTGGAGA AGAAAGAGAA A 1131

<210> 18

<211> 1621

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Origin: human glioblastoma cell line T98G - derived clone OA004FG

<220>

<221> CDS

<222> (117)..(1247)

<400> 18

| | |
|---|-----|
| CACGTCACCTT CCTGTTGCCT TAGGGGAACG TGGCTTTCCC TGCAGAGCCG GTGTCTCCGC | 60 |
| CTGCGTCCCT GCTGCAGCAA CCGGAGCTGG AGTCGGATCC CGAACGCACC CTCGCC | 116 |
| ATG GAC TCG GCC CTC AGC GAT CCG CAT AAC GGC AGT GCC GAG GCA GGC Met Asp Ser Ala Leu Ser Asp Pro His Asn Gly Ser Ala Glu Ala Gly 1 5 10 15 | 164 |
| GGC CCC ACC AAC AGC ACT ACG CGG CCG CCT TCC ACG CCC GAG GGC ATC Gly Pro Thr Asn Ser Thr Thr Arg Pro Pro Ser Thr Pro Glu Gly Ile 20 25 30 | 212 |
| GCG CTG GCC TAC GGC AGC CTC CTG CTC ATG GCG CTG CTG CCC ATC TTC Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Pro Ile Phe 35 40 45 | 260 |
| TTC GGC GCC CTG CGC TCC GTA CGC TGC GCC CGC GGC AAG AAT GCT TCA Phe Gly Ala Leu Arg Ser Val Arg Cys Ala Arg Gly Lys Asn Ala Ser 50 55 60 | 308 |
| GAC ATG CCT GAA ACA ATC ACC AGC CGG GAT GCC GCC CGC TTC CCC ATC Asp Met Pro Glu Thr Ile Thr Ser Arg Asp Ala Ala Arg Phe Pro Ile 65 70 75 80 | 356 |
| ATC GCC AGC TGC ACA CTC TTG GGG CTC TAC CTC TTT TTC AAA ATA TTC Ile Ala Ser Cys Thr Leu Leu Gly Leu Tyr Leu Phe Phe Lys Ile Phe 85 90 95 | 404 |
| TCC CAG GAG TAC ATC AAC CTC CTG CTG TCC ATG TAT TTC TTC GTG CTG Ser Gln Glu Tyr Ile Asn Leu Leu Leu Ser Met Tyr Phe Phe Val Leu 100 105 110 | 452 |
| GGA ATC CTG GCC CTG TCC CAC ACC ATC AGC CCC TTC ATG AAT AAG TTT Gly Ile Leu Ala Leu Ser His Thr Ile Ser Pro Phe Met Asn Lys Phe 115 120 125 | 500 |
| TTT CCA GCC AGC TTT CCA AAT CGA CAG TAC CAG CTG CTC TTC ACA CAG Phe Pro Ala Ser Phe Pro Asn Arg Gln Tyr Gln Leu Leu Phe Thr Gln 130 135 140 | 548 |
| GGT TCT GGG GAA AAC AAG GAA GAG ATC ATC AAT TAT GAA TTT GAC ACC Gly Ser Gly Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Asn Tyr Glu Phe Asp Thr 145 150 155 160 | 596 |

| | |
|---|------|
| AAG GAC CTG GTG TGC CTG GGC CTG AGC AGC ATC GTT GGC GTC TGG TAC Lys Asp Leu Val Cys Leu Gly Leu Ser Ser Ile Val Gly Val Trp Tyr 165 170 175 | 644 |
| CTG CTG AGG AAG CAC TGG ATT GCC AAC AAC CTT TTT GGC CTG GCC TTC Leu Leu Arg Lys His Trp Ile Ala Asn Asn Leu Phe Gly Leu Ala Phe 180 185 190 | 692 |
| TCC CTT AAT GGA GTA GAG CTC CTG CAC CTC AAC AAT GTC AGC ACT GGC Ser Leu Asn Gly Val Glu Leu Leu His Leu Asn Asn Val Ser Thr Gly 195 200 205 | 740 |
| TGC ATC CTG CTG GGC GGA CTC TTC ATC TAC GAT GTC TTC TGG GTA TTT Cys Ile Leu Leu Gly Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe 210 215 220 | 788 |
| GGC ACC AAT GTG ATG GTG ACA GTG GCC AAG TCC TTC GAG GCA CCA ATA Gly Thr Asn Val Met Val Thr Val Ala Lys Ser Phe Glu Ala Pro Ile 225 230 235 240 | 836 |
| AAA TTG GTG TTT CCC CAG GAT CTG CTG GAG AAA GGC CTC GAA GCA AAC Lys Leu Val Phe Pro Gln Asp Leu Leu Glu Lys Gly Leu Glu Ala Asn 245 250 255 | 884 |
| AAC TTT GCC ATG CTG GGA CTT GGA GAT GTC GTC ATT CCA GGG ATC TTC Asn Phe Ala Met Leu Gly Leu Gly Asp Val Val Ile Pro Gly Ile Phe 260 265 270 | 932 |
| ATT GCC TTG CTG CTG CGC TTT GAC ATC AGC TTG AAG AAG AAT ACC CAC Ile Ala Leu Leu Leu Arg Phe Asp Ile Ser Leu Lys Lys Asn Thr His 275 280 285 | 980 |
| ACC TAC TTC TAC ACC AGC TTT GCA GCC TAC ATC TTC GGC CTG GGC CTT Thr Tyr Phe Tyr Thr Ser Phe Ala Ala Tyr Ile Phe Gly Leu Gly Leu 290 295 300 | 1028 |
| ACC ATC TTC ATC ATG CAC ATC TTC AAG CAT GCT CAG CCT GCC CTC CTA Thr Ile Phe Ile Met His Ile Phe Lys His Ala Gln Pro Ala Leu Leu 305 310 315 320 | 1076 |
| TAC CTG GTC CCC GCC TGC ATC GGT TTT CCT GTC CTG GTG GCG CTG GCC Tyr Leu Val Pro Ala Cys Ile Gly Phe Pro Val Leu Val Ala Leu Ala 325 330 335 | 1124 |

AAG GGA GAA GTG ACA GAG ATG TTC AGT TAT GAG GAG TCA AAT CCT AAG 1172
 Lys Gly Glu Val Thr Glu Met Phe Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Pro Lys
 340 345 350
 GAT CCA GCG GCA GTG ACA GAA TCC AAA GAG GGA ACA GAG GCA TCA GCA 1220
 Asp Pro Ala Ala Val Thr Glu Ser Lys Glu Gly Thr Glu Ala Ser Ala
 355 360 365
 TCG AAG GGG CTG GAG AAG AAA GAG AAA TGATGCGGCT GGTGCCCGAG 1267
 Ser Lys Gly Leu Glu Lys Lys Glu Lys
 370 375
 CCTCTCAGGG CCAGACCAGA CAGATGGGGG CTGGGCCCAC ACAGGCGTGC ACCGGTAGAG 1327
 GGCACAGGAG GCCAAGGGCA GCTCCAGGAC AGGGCAGGGG GCAGCAGGAT ACCTCCAGCC 1387
 AGGCCTCTGT GGCCTCTGTT TCCTTCTCCC TTTCTTGGCC CTCCTCTGCT CCTCCCCACA 1447
 CCCTGCAGGC AAAAGAAACC CCCAGCTTCC CCCCTCCCGG GGAGCCAGGT GGGAAAAGTG 1507
 GGTGTGATTT TTAGATTTTG TATTGTGGAC TGATTTTGCC TCACATTAAA AACTCATCCC 1567
 ATGGCCAGGG CGGGCCACTG TGCTCCTGAA AAAAAAAAAA AAAAA 1612

<210> 19
 <211> 377
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 19
 Met Asp Ser Ala Leu Ser Asp Pro His Asn Gly Ser Ala Glu Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Thr Asn Ser Thr Thr Arg Pro Pro Ser Thr Pro Glu Gly Ile
 20 25 30
 Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Pro Ile Phe
 35 40 45
 Phe Gly Ala Leu Arg Ser Val Arg Cys Ala Arg Gly Lys Asn Ala Ser
 50 55 60
 Asp Met Pro Glu Thr Ile Thr Ser Arg Asp Ala Ala Arg Phe Pro Ile
 65 70 75 80

Ile Ala Ser Cys Thr Leu Leu Gly Leu Tyr Leu Phe Phe Lys Ile Phe
 85 90 95

Ser Gln Glu Tyr Ile Asn Leu Leu Leu Ser Met Tyr Phe Phe Val Leu
 100 105 110

Gly Ile Leu Ala Leu Ser His Thr Ile Ser Pro Phe Met Asn Lys Phe
 115 120 125

Phe Pro Ala Ser Leu Pro Asn Arg Gln Tyr Gln Leu Leu Phe Thr Gln
 130 135 140

Gly Ser Gly Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Asn Tyr Glu Phe Asp Thr
 145 150 155 160

Lys Asp Leu Val Cys Leu Gly Leu Ser Ser Ile Val Asp Val Trp Tyr
 165 170 175

Leu Leu Arg Lys His Trp Ile Ala Asn Asn Leu Phe Gly Leu Ala Phe
 180 185 190

Ser Leu Asn Gly Val Glu Leu Leu His Leu Asn Asn Val Ser Thr Gly
 195 200 205

Cys Ile Leu Leu Gly Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe
 210 215 220

Gly Thr Asn Val Met Val Thr Val Ala Lys Ser Phe Glu Ala Pro Ile
 225 230 235 240

Lys Leu Val Phe Pro Gln Asp Leu Leu Glu Lys Gly Leu Glu Ala Asn
 245 250 255

Asn Phe Ala Met Leu Gly Leu Gly Asp Val Val Ile Pro Gly Ile Phe
 260 265 270

Ile Ala Leu Leu Leu Arg Phe Asp Ile Ser Leu Lys Lys Asn Thr His
 275 280 285

Thr Tyr Phe Tyr Thr Ser Phe Ala Ala Tyr Ile Phe Gly Leu Gly Leu
 290 295 300

Thr Ile Phe Ile Met His Ile Phe Lys His Ala Gln Pro Ala Leu Leu
 305 310 315 320

CTGGGACTTG GAGATGTCGT CATTCCAGGG ATCTTCATTG CCTTGCTGCT GCGCTTTGAC 840
 ATCAGCTTGA AGAAGAATAC CCACACCTAC TTCTACACCA GCTTTGCAGC CTACATCTTC 900
 GGCCTGGGCC TTACCATCTT CATCATGCAC ATCTTCAAGC ATGCTCAGCC TGCCCTCCTA 960
 TACCTGGTCC CCGCCTGCAT CGGTTTTCTT GTCCTGGTGG CGCTGGCCAA GGGAGAAGTG 1020
 ACAGAGATGT TCAGTTATGA GGAGTCAAAT CCTAAGGATC CAGCGGCAGT GACAGAATCC 1080
 AAAGAGGGAA CAGAGGCATC AGCATCGAAG GGGCTGGAGA AGAAAGAGAA A 1131

<210> 21

<211> 1621

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Origin: human glioblastoma cell line T98G - derived clone OA004LD

<220>

<221> CDS

<222> (117)..(1247)

<400> 21

CACGTCACTT CCTGTTGCCT TAGGGGAACG TGGCTTTCCC TGCAGAGCCG GTGTCTCCGC 60

CTGCGTCCCT GCTGCAGCAA CCGGAGCTGG AGTCGGATCC CGAACGCACC CTCGCC 116

ATG GAC TCG GCC CTC AGC GAT CCG CAT AAC GGC AGT GCC GAG GCA GGC 164

Met Asp Ser Ala Leu Ser Asp Pro His Asn Gly Ser Ala Glu Ala Gly

1 5 10 15

GGC CCC ACC AAC AGC ACT ACG CGG CCG CCT TCC ACG CCC GAG GGC ATC 212

Gly Pro Thr Asn Ser Thr Thr Arg Pro Pro Ser Thr Pro Glu Gly Ile

20 25 30

GCG CTG GCC TAC GGC AGC CTC CTG CTC ATG GCG CTG CTG CCC ATC TTC 260

Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Pro Ile Phe

35 40 45

TTC GGC GCC CTG CGC TCC GTA CGC TGC GCC CGC GGC AAG AAT GCT TCA 308

Phe Gly Ala Leu Arg Ser Val Arg Cys Ala Arg Gly Lys Asn Ala Ser

50 55 60

| | |
|---|-----|
| GAC ATG CCT GAA ACA ATC ACC AGC CGG GAT GCC GCC CGC TTC CCC ATC Asp Met Pro Glu Thr Ile Thr Ser Arg Asp Ala Ala Arg Phe Pro Ile 65 70 75 80 | 356 |
| ATC GCC AGC TGC ACA CTC TTG GGG CTC TAC CTC TTT TTC AAA ATA TTC Ile Ala Ser Cys Thr Leu Leu Gly Leu Tyr Leu Phe Phe Lys Ile Phe 85 90 95 | 404 |
| TCC CAG GAG TAC ATC AAC CTC CTG CTG TCC ATG TAT TTC TTC GTG CTG Ser Gln Glu Tyr Ile Asn Leu Leu Leu Ser Met Tyr Phe Phe Val Leu 100 105 110 | 452 |
| GGA ATC CTG GCC CTG TCC CAC ACC ATC AGC CCC TTC ATG AAT AAG TTT Gly Ile Leu Ala Leu Ser His Thr Ile Ser Pro Phe Met Asn Lys Phe 115 120 125 | 500 |
| TTT CCA GCC AGC CTT CCA AAT CGA CAG TAC CAG CTG CTC TTC ACA CAG Phe Pro Ala Ser Leu Pro Asn Arg Gln Tyr Gln Leu Leu Phe Thr Gln 130 135 140 | 548 |
| GGT TCT GGG GAA AAC AAG GAA GAG ATC ATC AAT TAT GAA TTT GAC ACC Gly Ser Gly Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Asn Tyr Glu Phe Asp Thr 145 150 155 160 | 596 |
| AAG GAC CTG GTG TGC CTG GGC CTG AGC AGC ATC GTT GAC GTC TGG TAC Lys Asp Leu Val Cys Leu Gly Leu Ser Ser Ile Val Asp Val Trp Tyr 165 170 175 | 644 |
| CTG CTG AGG AAG CAC TGG ATT GCC AAC AAC CTT TTT GGC CTG GCC TTC Leu Leu Arg Lys His Trp Ile Ala Asn Asn Leu Phe Gly Leu Ala Phe 180 185 190 | 692 |
| TCC CTT AAT GGA GTA GAG CTC CTG CAC CTC AAC AAT GTC AGC ACT GGC Ser Leu Asn Gly Val Glu Leu Leu His Leu Asn Asn Val Ser Thr Gly 195 200 205 | 740 |
| TGC ATC CTG CTG GGC GGA CTC TTC ATC TAC GAT GTC TTC TGG GTA TTT Cys Ile Leu Leu Gly Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe 210 215 220 | 788 |
| GGC ACC AAT GTG ATG GTG ACA GTG GCC AAG TCC TTC GAG GCA CCA ATA Gly Thr Asn Val Met Val Thr Val Ala Lys Ser Phe Glu Ala Pro Ile 225 230 235 240 | 836 |

| | |
|---|------|
| AAA TTG GTG TTT CCC CAG GAT CTG CTG GAG AAA GGC CTC GAA GCA AAC Lys Leu Val Phe Pro Gln Asp Leu Leu Glu Lys Gly Leu Glu Ala Asn 245 250 255 | 884 |
| AAC TTT GCC ATG CTG GGA CTT GGA GAT GTC GTC ATT CCA GGG ATC TTC Asn Phe Ala Met Leu Gly Leu Gly Asp Val Val Ile Pro Gly Ile Phe 260 265 270 | 932 |
| ATT GCC TTG CTG CTG CGC TTT GAC ATC AGC TTG AAG AAG AAT ACC CAC Ile Ala Leu Leu Leu Arg Phe Asp Ile Ser Leu Lys Lys Asn Thr His 275 280 285 | 980 |
| ACC TAC TTC TAC ACC AGC TTT GCA GCC TAC ATC TTC GGC CTG GGC CTT Thr Tyr Phe Tyr Thr Ser Phe Ala Ala Tyr Ile Phe Gly Leu Gly Leu 290 295 300 | 1028 |
| ACC ATC TTC ATC ATG CAC ATC TTC AAG CAT GCT CAG CCT GCC CTC CTA Thr Ile Phe Ile Met His Ile Phe Lys His Ala Gln Pro Ala Leu Leu 305 310 315 320 | 1076 |
| TAC CTG GTC CCC GCC TGC ATC GGT TTT CCT GTC CTG GTG GCG CTG GCC Tyr Leu Val Pro Ala Cys Ile Gly Phe Pro Val Leu Val Ala Leu Ala 325 330 335 | 1124 |
| AAG GGA GAA GTG ACA GAG ATG TTC AGT TAT GAG GAG TCA AAT CCT AAG Lys Gly Glu Val Thr Glu Met Phe Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Pro Lys 340 345 350 | 1172 |
| GAT CCA GCG GCA GTG ACA GAA TCC AAA GAG GGA ACA GAG GCA TCA GCA Asp Pro Ala Ala Val Thr Glu Ser Lys Glu Gly Thr Glu Ala Ser Ala 355 360 365 | 1220 |
| TCG AAG GGG CTG GAG AAG AAA GAG AAA TGATGCGGCT GGTGCCCCGAG Ser Lys Gly Leu Glu Lys Lys Glu Lys 370 375 | 1267 |
| CCTCTCAGGG CCAGACCAGA CAGATGGGGG CTGGGCCAC ACAGGCGTGC ACCGGTAGAG | 1327 |
| GGCACAGGAG GCCAAGGGCA GCTCCAGGAC AGGGCAGGGG GCAGCAGGAT ACCTCCAGCC | 1387 |
| AGGCCTCTGT GGCCTCTGTT TCCTTCTCCC TTTCTTGCC CTCCTCTGCT CCTCCCACA | 1447 |
| CCCTGCAGGC AAAAGAAACC CCCAGCTTCC CCCCTCCCCG GGAGCCAGGT GGGAAAAGTG | 1507 |
| GGTGTGATTT TTAGATTTTG TATTGTGGAC TGATTTTGCC TCACATTAAG AACTCATCCC | 1567 |

ATGGCCAGGG CGGGCCACTG TGCTCCTGAA AAAAAAAAAA AAAAA

1612

<210> 22

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 22

cgattgaatt ctagacctgc ctcgagnnnn nnnnn

35

<210> 23

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer OM007-F3

<400> 23

aactgcagat ctggggactc atcagcc

27

<210> 24

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer OM007-F2

<400> 24

aagaggacat tgttttcatc atggatgc

28

<210> 25

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer OMB096-F1

<400> 25

acaacatgca ccaccagtggtttctgc

27

<210> 26

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer OAF038-F1

<400> 26

agaatgtgga gccatttgaa caggctcc

28

<210> 27

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer OR087H-F1

<400> 27

tgaagccctt gtccgtaagc ctggaac

27

<210> 28

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer OA004-F1

<220>

<221> modified base

<222> 1

<223> biotin conjugated base

<400> 28

atgcacatct tcaagcatgc tcag

24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05952

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07K14/47, C12N15/12, C07K16/18, C12P21/08, A61K38/17

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07K14/47, C12N15/12, C07K16/18, C12P21/08, A61K38/17

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq/SwissProt/PIR

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---------------------------|--|------------------------------------|
| <u>X</u> <u>Y</u> A | Cell 75 (1993) Yuling Luo et al., "Collapsin: A Protein in Brain That Induces the Collapse and Paralysis of Neuronal Growth Cones" p.217-227 | <u>1, 3-8</u> <u>9</u> 2, 10 |
| <u>X</u> A | WO, 95/07706, A (The Regents of the University of California), 23 March, 1995 (23. 03. 95), Sequence Listing 53, et cetera & EP, 721342, A & US, 5639856, A & US, 5807826, A & JP, 9-505725, A | <u>3-5</u> 1, 2, 6-10 |
| <u>X</u> <u>Y</u> A | EMBL (21. 12. 1996) Hiller L. et al., Definition: "zo83d09.rl Stratagene ovarian cancer (#937219) Homo sapiens cDNA clone 593489 5'similar to TR:G886809 G886809 Collapsin-2" Accession: AA165024 | <u>1, 3-8</u> <u>9</u> 2, 10 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
6 April, 1999 (06. 04. 99)Date of mailing of the international search report
13 April, 1999 (13. 04. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05952

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Inventions relating to polypeptides or cDNAs with the sequences represented by SEQ ID NOS: 1-3, 4-6, 7-12, 13-15 and 16-21 have a technical matter in common of "human-derived polypeptide having a signal peptide or cDNA encoding the same".

However, it is needless to say that "human-derived polypeptide having a signal peptide or cDNA encoding the same" is not novel one. Therefore, it does not appear that this technical matter involves any technical features in the meaning as specified in the second sentence of Rule 13.2 under the PCT, i.e., technical features clearly indicating the contribution of the group of the inventions to the prior art.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05952

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

Such being the case, it does not appear that these inventions relating to the polypeptides or cDNAs with the sequences represented by SEQ ID NOS: 1-3, 4-6, 7-12, 13-15 and 16-21 involve any technical features in the meaning as specified in Rule 13.2 under the PCT, i.e., technical features clearly indicating the contribution of the group of the inventions to the prior art.

Such being the case, it does not appear that there is a technical relationship among the inventions relating to the polypeptides or cDNAs with the sequences represented by SEQ ID NOS: 1-3, 4-6, 7-12, 13-15 and 16-21 in the meaning as specified in Rule 13.2 under the PCT and thus these inventions do not comply with the requirement of unity of invention.

Since the applicant did not pay the required additional fee within a fixed period of time, this international search report is formed with respect to the polypeptides or cDNAs with the sequences represented by SEQ ID NOS: 1-3.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/05952

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl^o C07K14/47, C12N15/12, C07K16/18, C12P21/08, A61K38/17

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl^o C07K14/47, C12N15/12, C07K16/18, C12P21/08, A61K38/17

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq/SwissProt/PIR

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|--------------------|--|-----------------------------|
| $\frac{X}{Y}$ A | Cell 75 (1993) Yuling Luo et al. "Collapsin: A Protein in Brain That Induces the Collapse and Paralysis of Neuronal Growth Cones" p. 217-227 | $\frac{1, 3-8}{9}$ 2, 10 |
| $\frac{X}{A}$ | WO, 95/07706, A (サ リージェンツ オブ サ エバーシティ オブ カリフォルニア) 23. 3月. 1995 (23. 03. 95) 配列表53等 & EP, 721342, A & US, 5639856, A & US, 5807826, A & JP, 9-505725, A | $\frac{3-5}{1, 2, 6-10}$ |
| $\frac{X}{Y}$ A | EMBL (21. 12. 1996) Hiller L. et al. Definition: "zo83d09.rl Stratagene ovarian cancer (#937219) Homo sapiens cDNA clone 593489 5' similar to TR:G886809 G886809 Collapsin-2" Accession: AA165024 | $\frac{1, 3-8}{9}$ 2, 10 |

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 04. 99

国際調査報告の発送日

13.04.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

深草 亜子

4 B

9 5 4 8

電話番号 03-3581-1101 内線 3449

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

配列番号 1-3, 4-6, 7-12, 13-15, 16-21 で示される配列からなるポリペプチド又は cDNA に係るそれぞれの発明に共通の事項は、「ヒト由来でシグナルペプチドを有するポリペプチド又はそれをコードする cDNA」である。

しかし「ヒト由来でシグナルペプチドを有するポリペプチド又はそれをコードする cDNA」は当然新規ではないから、これは PCT 規則 13.2 の第 2 文の意味において、特別な技術的特徴、すなわち各発明が全体として先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴でない。

したがって、配列番号 1-3, 4-6, 7-12, 13-15, 16-21 で示される配列からなるポリペプチド又は cDNA に係るそれぞれの発明の間に PCT 規則 13.2 の意

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第Ⅱ欄の続き)

味において、特別な技術的特徴、すなわち各発明が全体として先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴でない。

したがって、配列番号1-3, 4-6, 7-12, 13-15, 16-21で示される配列からなるポリペプチド又はcDNAに係るそれぞれの発明の間にPCT規則13.2の意味における技術的な関係はなく、発明の単一性の要件は満たされていない。

出願人が必要な追加手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、配列番号1-3で示される配列からなるポリペプチド又はcDNAに係る発明について作成した。